

Université de Montréal

Évaluation des coûts de traitement de la tyrosinémie de type I

Par

Mariève Simoncelli

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté de pharmacie
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences pharmaceutiques
secteur Médicaments et santé des populations

Septembre, 2010

©, Mariève Simoncelli, 2010

Université de Montréal
Faculté de pharmacie

Ce mémoire intitulé :

Évaluation des coûts de traitement de la tyrosinémie de type I

présenté par :
Mariève Simoncelli

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Sylvie Perreault
directrice de recherche

Dr. Renaldo Battista
co-directeur

Dr. Lyne Lalonde
membre du jury

Dr. Jacques Le Lorier
membre du jury

RÉSUMÉ

Introduction : La tyrosinémie de type I est une maladie génétique sévère. Elle se caractérise par des manifestations hépatiques, rénales et neurologiques. Depuis 1994, le NTBC représente la thérapie de première ligne. Ce médicament a conduit à une amélioration radicale de la morbidité et du pronostic de la maladie.

Objectif : Évaluer les coûts directs des soins de santé reliés au traitement de cette maladie. Cette évaluation économique a été effectuée en trois groupes dont, un groupe historique de patients non traités; un groupe traitement tardif et un groupe traitement précoce par NTBC.

Méthode : L'analyse coûts-conséquences inclut les coûts des hospitalisations, des services médicaux et des thérapies associées. Les données proviennent des banques de la RAMQ, de Med-Echo et des dossiers hospitaliers.

Résultats : Le NTBC est associé à une réduction significative des hospitalisations, des séjours aux soins intensifs et des greffes hépatiques. Les coûts hospitaliers sont significativement moindres pour les groupes traités (13 979 \$, 6 347 \$ et 673 \$ par année-patient pour les groupes historique, traitement tardif et traitement précoce, respectivement; valeur $p < 0,0001$). Les coûts des hospitalisations pour greffes par année-patient sont de 4 676 \$ pour le groupe historique et de 3 567 \$ pour le groupe traitement tardif. Les coûts du NTBC par année-patient sont de 66 965 \$ et de 51 493 \$ pour les groupes traitement tardif et traitement précoce, respectivement.

Conclusion : Les résultats démontrent l'impact majeur du NTBC sur la réduction de l'utilisation des ressources de santé, des greffes hépatiques et des coûts associés.

Mots clés : tyrosinémie de type I, NTBC, greffe hépatique, analyse coûts-conséquences, évaluation économique, hospitalisations, services médicaux, services pharmaceutiques, coûts de santé.

SUMMARY

Introduction : Tyrosinemia type I is a severe genetic disorder. Symptoms include hepatic, renal and neurological manifestations. NTBC became the first-line therapy in 1994. This drug has led to a drastic improvement in the prognosis.

Objective : To evaluate direct medical costs of healthcare services related to the treatment for this disease. This economic evaluation was conducted among the 3 following groups: an historical group of untreated patients, a late-treatment group and an early-treatment group with NTBC.

Methods : The costs-consequences analysis includes costs incurred by hospitalizations, medical services and related treatments. Data are derived from the RAMQ and Med-Echo administrative databases and patients' hospital charts.

Results : NTBC treatment is associated with a significant reduction in hospitalizations, intensive care unit stays and liver transplantations. The cost of hospitalizations is significantly less for both treated groups (13,979 \$, 6,347 \$ and 673 \$ per year-patient for the historical group, the late-treatment and the early-treatment group, respectively; p-value<0,0001). The cost of hospitalizations for liver transplantations per year-patient is 4,676 \$ for the historical group and 3,567 \$ for the late-treatment group. The cost of NTBC per year-patient is 66,965\$ and 51,493\$ for the late-treatment and the early-treatment groups, respectively.

Conclusion : These results demonstrate that NTBC treatment results in a major reduction in healthcare resources utilization, liver transplantations and associated costs.

Keywords: tyrosinemia type I, NTBC, liver transplantation, costs-consequences analysis, economic evaluation, hospitalizations, medical services, pharmaceutical services, healthcare costs.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	i
LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXE.....	iii
LISTE DES FIGURES	v
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	vi
DÉDICACE	viii
REMERCIEMENTS.....	ix
1 INTRODUCTION ET DÉFINITION DE LA PROBLÉMATIQUE	1
2 ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE	2
2.1 PRÉSENTATION CLINIQUE DE LA TYROSINÉMIE DE TYPE I.....	2
2.2 PHYSIOPATHOLOGIE.....	3
2.3 ÉPIDÉMIOLOGIE	4
2.4 DÉPISTAGE.....	4
2.5 TRAITEMENTS	5
2.5.1 <i>Diète</i>	5
2.5.2 <i>Transplantation hépatique</i>	6
2.5.3 <i>NTBC (nitisinone)</i>	6
3 HYPOTHÈSE DE RECHERCHE ET OBJECTIFS.....	14
4 MÉTHODE.....	15
4.1 DEVIS DE RECHERCHE	15
4.1.1 <i>Définition de la cohorte</i>	15
4.1.2 <i>Type de devis</i>	16
4.2 SOURCES DE DONNÉES	17
4.2.1 <i>Données de la RAMQ et de Med-Echo</i>	18
4.2.2 <i>Données cliniques</i>	19

4.2.3	<i>Données de pharmacie sur l'utilisation du NTBC</i>	21
4.2.4	<i>Données de pharmacie sur les médicaments pour les greffes</i>	25
4.2.5	<i>Données sur les produits sanguins</i>	27
4.3	DÉFINITION DES VARIABLES.....	28
4.3.1	<i>Données démographiques</i>	28
4.3.2	<i>Données cliniques</i>	29
4.3.3	<i>Données reliées au NTBC</i>	29
4.3.4	<i>Données reliées aux hospitalisations</i>	29
4.3.5	<i>Données reliées aux greffes hépatiques</i>	35
4.3.6	<i>Données reliées aux services médicaux</i>	38
4.3.7	<i>Données reliées aux services pharmaceutiques</i>	40
4.4	ESTIMATION DES COÛTS ASSOCIÉS AUX RESSOURCES MÉDICALES.....	41
4.5	DURÉE DE SUIVI	43
5	ANALYSES STATISTIQUES.....	44
6	RÉSULTATS.....	47
6.1	DURÉES DE SUIVI	48
6.2	DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES.....	49
6.3	DONNÉES DE PHARMACIE SUR L'UTILISATION DU NTBC	51
6.4	COÛTS DES MÉDICAMENTS RELIÉS AUX GREFFES HÉPATIQUES	56
6.5	COÛTS DES PRODUITS SANGUINS ET DE LEURS DÉRIVÉS	57
6.6	DONNÉES SUR LES HOSPITALISATIONS ET LES COÛTS ASSOCIÉS	58
6.7	DONNÉES SUR L'UTILISATION DES SERVICES MÉDICAUX ET LES COÛTS ASSOCIÉS.....	68
6.8	DONNÉES SUR L'UTILISATION DES SERVICES PHARMACEUTIQUES ET LES COÛTS ASSOCIÉS.....	73
6.9	SOMMAIRE DES CONSÉQUENCES	76
6.10	SOMMAIRE DES COÛTS	76
7	DISCUSSION.....	78
8	CONCLUSIONS EN RECOMMANDATIONS	84

RÉFÉRENCES	86
ANNEXES.....	xx
ANNEXE I Déroulement du projet et chronologie	xxi
ANNEXE II Lettre d’approbation du comité d’éthique	xxiv
ANNEXE III Lettre d’approbation de la Commission d’accès à l’information	xxv
ANNEXE IV Devis transmis par la RAMQ	xxviii
ANNEXE V Analyse des données de pharmacie sur le NTBC.....	xlvi
ANNEXE VI Autres tableaux	l

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Paramètres suivis dans le cadre du protocole de prise en charge québécois

Tableau II. Catégories de coûts incluses dans le forfait de prise en charge de l'unité des soins intensifs

Tableau III. Durée de suivi (en années) des patients selon les trois sous-groupes : *Source Med-Echo (à partir du 1er avril 1987)*

Tableau IV. Durée de suivi (en années) des patients selon les trois sous-groupes : *Source Groupe d'étude québécois sur le NTBC (à partir de 1984)*

Tableau V. Données démographiques et cliniques des sujets dans trois sous-groupes

Tableau VI. Délai avant l'introduction du NTBC

Tableau VII. Nombre de patients traités par le NTBC selon différents types de traitement (tardif vs. précoce) entre 1997 et 2008

Tableau VIII. Variation du prix des capsules de NTBC entre 1997 et 2008

Tableau IX. Coûts annuels totaux actualisés du NTBC pour les deux groupes traités

Tableau X. Coûts annuels moyens et médians actualisés du NTBC par patient

Tableau XI. Coûts actualisés du NTBC par année-patient

Tableau XII. Coûts des médicaments administrés durant les séjours hospitaliers pour des greffes hépatiques

Tableau XIII. Coût total des produits sanguins et de leurs dérivés administrés pour des greffes hépatiques

Tableau XIV. Données descriptives des hospitalisations en pédiatrie générale (source : Med-Echo)

Tableau XV. Données descriptives des hospitalisations liées aux greffes hépatiques
(source : Med-Echo)

Tableau XVI. Coûts actualisés des hospitalisations en pédiatrie générale (pour toute la période de l'étude)

Tableau XVII. Coûts actualisés des hospitalisations liées aux greffes (source : Med-Echo)

Tableau XVIII. Coûts des hospitalisations par patient à l'intérieur des trois sous-groupes
(source : Med-Echo)

Tableau XIX. Données descriptives des visites paramédicales

Tableau XX. Coûts actualisés des visites paramédicales

Tableau XXI. Nombre de visites paramédicales (pour tous les lieux)

Tableau XXII. Coûts actualisés des services médicaux facturés à la RAMQ selon les trois sous-groupes

Tableau XXIII. Coûts actualisés des services médicaux reliés aux greffes hépatiques

Tableau XXIV. Coûts actualisés des services pharmaceutiques facturés à la RAMQ selon les trois sous-groupes

Tableau XXV. Coûts actualisés des immunosuppresseurs par patient selon le groupe historique et le groupe traitement tardif

Tableau XXVI Agents immunosuppresseurs administrés aux patients du groupe historique et du groupe traitement tardif

Tableau XXVII. Conséquences reliées à l'utilisation des soins de santé

Tableau XXVIII. Analyses effectuées à partir des coûts actualisés

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXE

Tableau A-I. Prix des produits sanguins et de leurs dérivés

Tableau A-II. Tarifs pour une journée en soins standards par année financière (*per diem*)

Tableau A-III. Tarifs pour une journée en unité de soins intensifs par année financière

Tableau A-IV. Coûts des visites paramédicales (professionnelles) par année fiscale

Tableau A-V. Tarif global d'une transplantation hépatique établi par le MSSS

Tableau A-VI. Coûts annuels totaux du NTBC pour les deux groupes traités

Tableau A-VII. Coûts annuels moyens et médians du NTBC par patient entre 1997 et 2007

Tableau A-VIII. Coûts non actualisés du NTBC par année-patient

Tableau A-IX. Coûts des produits sanguins et de leurs dérivés administrés pour des greffes hépatiques par catégorie

Tableau A-X. Données descriptives des hospitalisations en pédiatrie générale (pour toute la période de l'étude)

Tableau A-XI. Coûts des hospitalisations en pédiatrie générale (source : Med-Echo)

Tableau A-XII. Coûts des hospitalisations liées aux greffes (source : Med-Echo)

Tableau A-XIII. Coûts des hospitalisations par patient à l'intérieur des trois sous-groupes (pour toute la période de l'étude)

Tableau A-XIV. Coûts des visites paramédicales

Tableau A-XV. Répartition globale des consultations selon les spécialités

Tableau A-XVI. Répartition des consultations selon les spécialités à l'intérieur des trois sous-groupes

Tableau A-XVII. Coûts des services médicaux facturés à la RAMQ selon les trois sous-groupes

Tableau A-XVIII. Coûts des services médicaux reliés aux greffes hépatiques

Tableau A-XIX. Actes médicaux les plus fréquents pour l'ensemble de la cohorte

Tableau A-XX. Coûts des services pharmaceutiques facturés à la RAMQ selon les trois sous-groupes

Tableau A-XXI. Coûts des immunosuppresseurs par patient selon le groupe historique et le groupe traitement tardif

Tableau A-XXII. Analyses effectuées à partir des coûts non actualisés

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Voie catabolique de la tyrosine

Figure 2. Analyses effectuées pour le groupe historique complet et partiel

Figure 3. Nombre de patients traités par le NTBC selon différents types de traitement (tardif vs. précoce) entre 1997 et 2008

Figure 4. Coûts annuels totaux du NTBC pour les deux groupes traités

Figure 5. Fréquences cumulatives des hospitalisations dans trois sous-groupes

Figure 6. Nombre de patients par sous-groupe entre 1984 et 2008

Figure 7. Coûts cumulatifs des hospitalisations dans trois sous-groupes

Figure 8. Répartition des visites paramédicales par spécialité

Figure 9. Répartition des consultations selon les spécialités à l'intérieur des trois sous-groupes

Figure 10. Fréquences cumulatives des visites paramédicales dans trois sous-groupes

Figure 11. Coûts cumulatifs des visites paramédicales dans trois sous-groupes

Figure 12. Coûts cumulatifs des services pharmaceutiques dans trois sous-groupes

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AÉTMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AFA	alpha-foetoprotéines
ALA	acide delta-aminolévulinique
APR-DRG	All Patient Refined Diagnosis Related Groups
CAI	Commission d'accès à l'information
CCADTC	Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux
CCEIAS	Comité de coordination des ententes interprovinciales en assurance santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM	Classification internationale des maladies
CLSC	Centre local de services communautaires
CMV	cytomégalovirus
CRSSS	Centre régional de santé et de services sociaux
FAA	fumarylacétoacétate
FAH	fumarylacétoacétate hydrolase
GGT	gamma-glutamyltransférase
IC	intervalle de confiance
IPC	indice des prix à la consommation

IRM	imagerie par résonance magnétique
MAA	maléylacétoacétate
MAGIC	Module d'aide à la gestion de l'information clinique
Med-Echo	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MSSS	Ministère de la santé et des services sociaux
ND	Non disponible
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione
PAS	Programme d'accès spécial
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
TFG	taux de filtration glomérulaire
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

DÉDICACE

*À mon fils, Gabriel, qui m'a accompagnée dans la réalisation de ce projet alors qu'il
grandissait en moi.*

REMERCIEMENTS

Dr. Sylvie Perreault, directrice de recherche

Dr. Renaldo Battista, co-directeur

Johanne Samson, coordinatrice, UETMIS, CHU Sainte-Justine

Dr. Grant Mitchell, service de génétique médicale, CHU Sainte-Justine

Dr. Jacques Lacroix, directeur médical, UETMIS, CHU Sainte-Justine

Dr. Marysa Tucci, soins intensifs, CHU Sainte-Justine

Marc Dorais, statisticien

Jean-François Bussières, département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

Denis Lebel, département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

Marie-France Goyer, département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

Pierre Barret, département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

Céline Durand, archives, CHU Sainte-Justine

Anne-Marie Girouard, banque de sang, CHU Sainte-Justine

Dr. Alicia Framarin, directrice scientifique, AÉTMIS

Carole St-Hilaire, économiste de la santé, AÉTMIS

1 INTRODUCTION ET DÉFINITION DE LA PROBLÉMATIQUE

La tyrosinémie de type I est une maladie génétique sévère. Elle se caractérise par un degré d'atteinte très variable d'un patient à l'autre ainsi que par des manifestations **hépatiques, rénales et neurologiques**. Cette maladie peut conduire au décès des enfants atteints en l'absence de traitements.

Avant 1994, la **transplantation hépatique** représentait la modalité de traitement la plus efficace. Au Québec, l'utilisation du **NTBC** (ou nitisinone) se fait depuis 1994 et cet agent représente la thérapie de première ligne en combinaison avec une diète faible en tyrosine et en phénylalanine. L'utilisation du NTBC est encadrée par un protocole de prise en charge. Les cliniciens ont constaté que ce médicament a conduit à une amélioration radicale du pronostic de la maladie et de la qualité de vie des patients atteints. Ce médicament n'a fait l'objet d'aucune évaluation économique à l'heure actuelle. Dans le cadre de ce projet, *nous nous proposons d'évaluer les coûts associés au traitement de la tyrosinémie de type I au Québec*. Les coûts du NTBC sont présentement assumés par le Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) et font l'objet d'une entente exceptionnelle. Cependant, le budget alloué à ce médicament doit être défendu très laborieusement par l'hôpital, et ce, à chaque année. Ainsi, il est essentiel de connaître les coûts exacts qui sont associés à son utilisation. Bien que les coûts par patient pour les médicaments orphelins sont souvent très élevés, il est important de considérer tous les bienfaits que ces agents comportent tant pour les patients que pour leur famille dans le cadre d'une analyse économique. Ces résultats pourront servir de référence pour d'autres maladies génétiques rares.

2 ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

2.1 Présentation clinique de la tyrosinémie de type I

La tyrosinémie de type I (ou tyrosinémie hépatorénale) est un désordre du métabolisme des acides aminés.^[1] Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive sévère qui est caractérisée par un déficit en fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), une enzyme impliquée dans le catabolisme de la tyrosine.^[2, 3] Cette anomalie métabolique entraîne une accumulation de la tyrosine et de ses métabolites toxiques, dont la succinylacétone, dans le sang et l'urine des patients atteints.^[3]

L'intensité des symptômes est très variable d'un patient à l'autre, et ce, même au sein des enfants d'une même famille. Cette maladie se traduit par une atteinte à la fois hépatique, rénale et neurologique.

Le tableau clinique diffère selon que la tyrosinémie de type I se présente sous une forme aiguë ou chronique. La forme aiguë se distingue par une apparition tôt après la naissance (avant 6 mois de vie) alors que la forme chronique se développe plus tardivement. L'intensité des symptômes associés à la forme aiguë est également plus marquée avec une insuffisance hépatique qui conduirait au décès en bas âge en l'absence de traitement. Parmi les symptômes associés à la forme chronique dont la progression est plus lente, on retrouve notamment la présence d'une cirrhose, d'une atteinte rénale (tubulopathie et rachitisme hypophosphatémique), de l'hypoglycémie et de l'hypokaliémie.^[4, 5] Bien que la majorité des cas recensés au Québec correspondent à la définition de la forme aiguë, la maladie pourrait devenir chronique puisque le traitement en a changé le cours.

Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est prédominante et tous les enfants atteints par la maladie présentent certaines anomalies liées à la fonction hépatique dont le degré de gravité est très variable. De fait, la gamme de ces anomalies peut aller d'une légère augmentation des transaminases jusqu'à la cirrhose progressive et au carcinome hépatocellulaire.

Les crises hépatiques aiguës peuvent se manifester par un retard staturo-pondéral, de l'ascite, une jaunisse, des saignements gastro-intestinaux; elles peuvent entraîner une insuffisance hépatique ou même une encéphalopathie hépatique.^[2, 3]

Atteinte rénale

L'atteinte rénale peut toucher autant la fonction glomérulaire que tubulaire et son degré de sévérité est encore une fois très variable. Le rachitisme hypophosphatémique (défini comme « une atteinte au niveau de la calcification du tissu ostéoïde associée à des déformations squelettiques, un retard de croissance et de l'hypocalcémie; cette forme de rachitisme est résistante à la vitamine D »)¹ représente la complication rénale la plus fréquente. Le syndrome de Fanconi (défini comme « un trouble rénal caractérisé par une atteinte de la fonction tubulaire »)¹, la glomérulosclérose (définie comme « une atteinte rénale impliquant un processus dégénératif caractérisé par des dépôts hyalins ou de la cicatrisation au niveau des glomérules rénaux »)¹ ainsi que l'insuffisance rénale représentent d'autres manifestations rénales associées à la tyrosinémie de type I.^[2]

Crises neurologiques

La neuropathie périphérique représente l'une des causes de morbidité importante chez les enfants tyrosinémiques. Elle se manifeste par des épisodes aigus (évoquant une crise porphyrique) qui peuvent être caractérisés par des douleurs extrêmement sévères (souvent au niveau des jambes), de l'hypertonie, de l'automutilation, des symptômes gastro-intestinaux et parfois par une paralysie progressive. Cette paralysie est susceptible de provoquer une insuffisance respiratoire et le recours à la ventilation mécanique prolongée est alors le seul moyen de maintenir les enfants en vie.^[2, 3] Dans une enquête internationale, un taux de décès de 10 % associé à ces crises a été rapporté.^[6]

2.2 Physiopathologie

Bien que le mécanisme impliqué dans cette maladie ne soit pas entièrement élucidé, l'une des hypothèses est que les symptômes seraient causés par la toxicité des métabolites

¹ Citation tirée du *Stedman's Medical Dictionary*, 28^e édition (2006). Traduction libre de la définition textuelle.

résultant du catabolisme de la tyrosine.^[2] De fait, les crises de neuropathie périphérique caractéristiques de la tyrosinémie de type I découleraient de l'accumulation d'acide delta-aminolévulinique (ALA), un métabolite neurotoxique. L'inhibition de l'enzyme déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique par la succinylacétone serait responsable du taux élevé d'ALA retrouvé chez les enfants tyrosinémiques.^[2]

2.3 Épidémiologie

C'est au Québec que l'on retrouve l'incidence mondiale la plus élevée de tyrosinémie de type I, soit 1 cas pour 16 667 naissances vivantes et 1 cas pour 1 846 naissances vivantes dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean. De 1984 à 2004, on a dénombré 4,7 cas confirmés sur 100 000 naissances pour l'ensemble du Québec.^[3] La population atteinte provient majoritairement de cette région où le taux de porteurs est estimé à 1 personne sur 20. Ceci s'expliquerait par l'existence d'un effet fondateur (défini comme «la fréquence élevée d'un gène mutant dans une population qui s'accroît rapidement, fondée par un petit groupe ancestral alors qu'un ou plusieurs membres fondateurs étaient, par hasard, porteurs du gène mutant»)² découlant de l'introduction d'allèles mutants du gène de la FAH par des couples fondateurs.^[2, 3] Notamment, une étude menée par Laberge et coll. a répertorié 29 cas de tyrosinémie de type I qui ont été associés à un couple fondateur.^[7] Une mutation au niveau de l'intron 12 du gène codant pour la FAH (situé sur le chromosome 15) serait impliquée dans la majorité des cas québécois de cette maladie.^[3]

Ailleurs dans le monde, l'incidence de la maladie varie entre 1 cas pour 100 000 et 1 cas pour 120 000 naissances vivantes. On retrouve également une incidence plus élevée de tyrosinémie de type 1 en Scandinavie.^[2]

2.4 Dépistage

Au Québec, la détection de la tyrosinémie de type I se fait depuis 1970 chez tous les nouveau-nés dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal universel des erreurs innées du métabolisme.^[8] À partir d'un échantillon sanguin prélevé entre 24 et 36

² Citation textuelle de la définition tirée du *Glossaire de Génétique Médicale et Moléculaire. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 2006.
<http://AtlasGeneticsOncology.org/Educ/GlossaryID30028FS.html>

heures de vie, un dosage semi-quantitatif de la succinylacétone est réalisé. En cas de résultat anormal, une confirmation du diagnostic doit être obtenue à partir d'une analyse immunoréactive (ELISA) de la FAH et d'un dosage quantitatif de la succinylacétone. Ces tests ont une sensibilité (100%) et une spécificité (presque 100%) considérées comme très élevées.^[2, 3]

2.5 Traitements

2.5.1 Diète

Jusqu'au milieu des années 1980, l'administration d'une diète faible en tyrosine et en phénylalanine était la seule option thérapeutique dont bénéficiaient les enfants tyrosinémiques. Cette diète permettait de contrôler les symptômes aigus et de prévenir l'atteinte rénale, sans toutefois avoir un impact majeur au niveau du pronostic.^[9] Cette diète ne prévenait pas les complications de la maladie dont la progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.^[1] De fait, selon une enquête internationale basée sur 108 patients, la probabilité de survie à 2 ans était de 29 % chez les enfants ayant présenté des symptômes avant l'âge de 2 mois alors qu'elle était de 74 % chez ceux ayant présenté des symptômes entre l'âge de 2 et 6 mois. Lors d'une apparition des symptômes avant 2 mois de vie, la principale cause de décès était l'insuffisance hépatique et tous les enfants étaient décédés avant d'avoir atteint l'âge de 12 ans. Lors d'une apparition plus tardive des symptômes, le carcinome hépatocellulaire représentait la cause majeure de mortalité.^[6] Il convient de spécifier que ces données proviennent d'enfants non dépistés qui n'ont pas été traités par la diète jusqu'à leur présentation. De fait, leur évolution ne peut pas être extrapolée même à celle du groupe historique pré-NTBC. Au Québec, seul le groupe pré-NTBC peut être utilisé comme point de référence et les causes majeures de mortalité étaient la cirrhose avec insuffisance hépatique chronique et les crises neurologiques paralytiques.^[10] Des problèmes d'observance à cette diète stricte ont été observés chez les patients et peuvent compromettre les objectifs thérapeutiques.

2.5.2 Transplantation hépatique

Dans les années 1980, la transplantation hépatique a commencé à être pratiquée dans le but de traiter la tyrosinémie de type I. Contrairement à la diète, cette option se traduit par une augmentation marquée de la survie en permettant l'élimination des complications hépatiques et neurologiques associées à la maladie. Cette intervention est cependant associée à un taux de mortalité de 10 à 15 %. De plus, la thérapie immunosuppressive que les patients devront suivre à vie nécessite un suivi médical serré, notamment en raison des effets indésirables que ces agents comportent et du risque d'infections.^[2]

Les indications de la transplantation hépatique incluaient notamment le développement de nodules et la dysplasie hépatique (deux marqueurs annonçant l'apparition d'un hépatocarcinome, une complication fréquente), l'insuffisance hépatique, une progression de l'atteinte hépatique ou moins fréquemment, des crises neurologiques ou une insuffisance rénale.^[11] Suite à l'arrivée d'un traitement pharmacologique (NTBC), seuls les enfants chez qui un carcinome hépatocellulaire est suspecté ou qui n'ont pas eu de réponse clinique (environ 10 %) sont des candidats à la transplantation hépatique.^[5]

2.5.3 NTBC (nitisinone)

Historique et disponibilité

Le 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) ou nitisinone est une tricétone qui avait d'abord suscité un intérêt pour son action herbicide. Son potentiel thérapeutique a été mis en évidence suite à l'observation que des rats traités ont développé des lésions oculaires reliées à une élévation du taux de tyrosine.^[9] Cet agent est un inhibiteur puissant de l'enzyme 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (voir figure 1), la seconde enzyme de la cascade menant au catabolisme de la tyrosine. Son inhibition prévient la formation du maléylacétoacétate (MAA) et du fumarylacétoacétate (FAA) qui sont ensuite convertis en succinylacétone et en succinylacétoacétate, des métabolites toxiques responsables des dommages hépatiques et rénaux.^[5, 12]

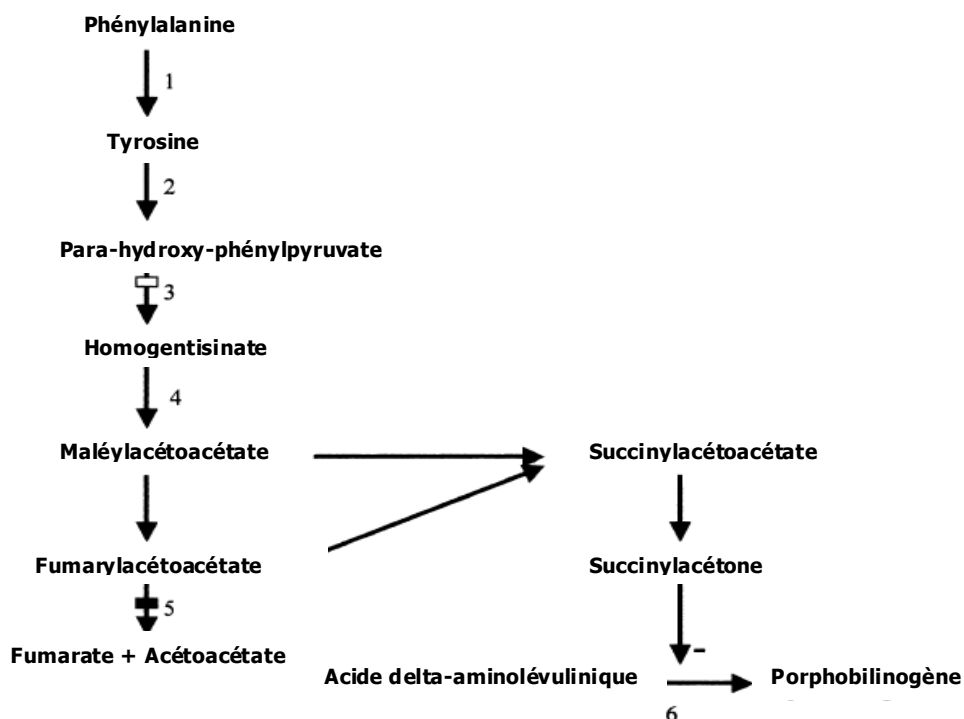


Figure 1. Voie catabolique de la tyrosine. (1) Phénylalanine hydroxylase (2) Tyrosine aminotransférase (3) 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (4) Homogentisate dioxygénase, dont l'activité peut être diminuée par l'utilisation du NTBC (5) Fumarilacétoacétase (6) Déhydratase de l'acide delta-aminolévulinique, dont l'activité peut être inhibée par la succinylacétone. [Tirée de la référence ^[13]]

Le NTBC a d'abord fait son entrée sur le marché suédois sous le nom commercial Orfadin^{md}. Aux États-Unis, ce médicament est commercialisé par la compagnie Rare Disease Therapeutics depuis 2002. Il n'a cependant pas été commercialisé au Canada et n'est disponible que via le Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada. Ce programme permet à des patients de recevoir un médicament qui n'est pas commercialisé au Canada à des fins de compassion. Les cliniciens ont recours au PAS pour des conditions réfractaires aux options thérapeutiques traditionnelles ou lorsque aucun traitement n'est disponible. Le NTBC, en combinaison avec une diète faible en tyrosine et en phénylalanine, représente maintenant la thérapie de première ligne pour le traitement des enfants atteints de tyrosinémie de type I. Les capsules de NTBC sont fabriquées en teneur de 2 mg, 5 mg et 10 mg. La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg/jour et la dose journalière est répartie en deux prises. L'ajustement posologique est individualisé selon la réponse clinique et la dose maximale est de 2 mg/kg/jour.^[5, 14]

Efficacité clinique

Le NTBC n'a pas fait l'objet d'essais cliniques avant qu'il ne soit intégré dans la pratique clinique en raison de l'amélioration très marquée et des bénéfices évidents reliés à son emploi ainsi qu'à la grande sévérité de la maladie. En effet, cet agent a d'abord été utilisé en 1991 par des chercheurs suédois chez un enfant âgé de 2 mois souffrant d'une insuffisance hépatique reliée à la tyrosinémie. Dans une série de 5 cas (incluant ce premier cas), Lindstedt et coll. rapportent une normalisation des concentrations sanguines et urinaires des métabolites toxiques (succinylacétone et succinylacétoacétate) chez ces patients après 2 à 5 mois de traitement.^[15, 16]

Les données évaluant l'efficacité clinique du NTBC ont été collectées dans le cadre d'un programme de compassion visant tous les enfants tyrosinémiques. De fait, une étude non contrôlée et multicentrique qui regroupait 207 patients a été menée par des investigateurs provenant de 25 pays entre 1991 et 1997. Le NTBC était administré en combinaison avec une diète faible en tyrosine et en phénylalanine dans le cadre de ce protocole de prise en charge. Les résultats obtenus sont très convaincants, tant au niveau de la mortalité que de la morbidité. La probabilité de survie à 2 et à 4 ans était de 96 % (N=95 patients) et de 93 % (N=35 patients), respectivement. À titre comparatif, la probabilité de survie à 4 ans n'était que de 29 % chez des patients faisant partie de cohortes historiques et qui étaient traités uniquement par la diète. Une transplantation a été requise chez 13 % de ces patients. Les résultats de l'étude montrent une diminution du recours à la transplantation hépatique, de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires ainsi qu'une élimination presque complète des crises neurologiques. Le profil d'innocuité à court terme semble également favorable et les effets indésirables les plus fréquents sont les problèmes visuels (douleur oculaire, kératite, photophobie, opacité cornéenne) et une thrombocytopénie transitoire.^[14, 17]

Les effets à long terme du NTBC demeurent peu connus tant en ce qui concerne son efficacité à prévenir les complications de la maladie que son profil d'innocuité. Une étude rétrospective et multicentrique qui regroupait 46 patients traités en France depuis 1992 (moment de l'introduction du médicament) a été publiée en 2008. Parmi ces patients, 31

ont débuté ce médicament avant 6 mois de vie, 10 l'ont débuté entre 6 et 24 mois de vie et 5 l'ont débuté après 24 mois de vie. La durée moyenne du traitement était de 4 ans et 9 mois. Les résultats de cette étude mettent en lumière que le moment de l'initiation du NTBC est un facteur ayant un impact majeur sur la réponse thérapeutique. Un taux de survie de 97,5% est rapporté avec un seul décès résultant d'une transplantation hépatique. Parmi les 4 patients transplantés, 3 avaient débuté le NTBC tardivement (après 24 mois de vie) et un seul avant 6 mois de vie. Une cirrhose persistante a été observée chez 6 patients dont un seul avait reçu un traitement précoce. Les deux seuls cas de carcinome hépatocellulaire sont également survenus chez des patients traités après 24 mois de vie. Aucune crise porphyrique n'est survenue au cours de la période de suivi. Des anomalies de la formule sanguine transitoires ainsi que des kératites ont été observées chez quelques patients mais ces effets indésirables étaient sans conséquence cliniques apparentes.^[18]

La tyrosinémie de type I se caractérise également par une atteinte de la fonction rénale. De fait, des anomalies de la fonction tubulaire sont présentes chez la majorité des patients alors qu'une néphrocalcinose se développe chez 16 à 33% d'entre eux.^[19, 20] À partir d'une cohorte regroupant 21 patients suivis dans un hôpital pédiatrique britannique, Santra et coll. ont évalué l'effet du NTBC en association avec une diète sur des marqueurs de la fonction tubulaire. L'initiation du médicament chez ces patients a été faite entre 1 semaine et 27 mois de vie (âge médian de 17 semaines). Au moment de l'initiation de ce traitement, une protéinurie anormalement élevée a été notée chez tous les patients, un rachitisme chez 4 patients (âge à l'initiation du NTBC non mentionné) et une néphrocalcinose chez un seul patient chez qui la maladie a été diagnostiquée tardivement (à 13 mois de vie). Après un an de traitement, tous les marqueurs de la fonction tubulaire se sont normalisés et sont demeurés dans les limites normales pour une période de suivi allant jusqu'à 10 ans. Aucun nouveau cas de néphrocalcinose ne s'est développé et les auteurs comparent leurs résultats à l'incidence de 25% qui était observée avant l'introduction du NTBC.^[21]

La grande variabilité au niveau de la sévérité du tableau clinique de la maladie représente une limite à l'évaluation de l'efficacité clinique du NTBC.

Groupe d'étude québécois sur le NTBC

Les travaux de recherche sur la tyrosinémie de type I menés au Québec présentent un grand intérêt non seulement en raison de l'incidence élevée de la maladie, mais également de l'expérience clinique et du recul acquis tant au niveau du dépistage que de la prise en charge. Le dépistage néonatal universel permet d'initier le traitement lorsque les patients sont asymptomatiques et donc de prévenir la survenue des complications. De plus, le protocole de prise en charge en place permet d'assurer la standardisation du traitement et un suivi médical optimal qui y est fait par un petit nombre de généticiens métaboliciens. Le CHU (Centre hospitalier universitaire) Sainte-Justine représente le centre d'expertise tant pour le suivi que pour la prise en charge des enfants tyrosinémiques.^[22]

Au Québec, l'utilisation du NTBC se fait depuis 1994 et le coût de ce traitement est assumé par le Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS).^[3] Avant 1994, les enfants tyrosinémiques étaient traités par la diète et par la greffe hépatique. Après cette date, le traitement de première ligne est devenu le NTBC en association avec la diète et le recours à une greffe hépatique n'est envisagé qu'en cas d'échec thérapeutique. À ce jour, 75 patients ont été inclus dont plus de 50 % étaient asymptomatiques lors de l'initiation de ce traitement. Aucune crise hépatique aiguë ou neurologique n'est survenue chez ces patients. L'élimination de ces complications aiguës a changé radicalement le cours de la maladie et par conséquent, a amélioré considérablement la qualité de vie des patients atteints et celle de leur famille.^[23]

Protocole de prise en charge québécois

La prise en charge des enfants tyrosinémiques au Québec se fait dans le cadre d'un protocole de prise en charge panquébécois.^[3] Ce protocole de prise en charge définit entre autres de quelle façon et à quelle fréquence le suivi des paramètres métaboliques, des marqueurs de la fonction hépatique et rénale ainsi que l'ajustement de la dose de NTBC doivent se faire. Dans le cadre de ce protocole de prise en charge, la dose est ajustée afin de maintenir les concentrations urinaires et plasmatiques de succinylacétone à des taux indétectables. Une surveillance immédiate des effets indésirables est également effectuée

en milieu hospitalier et un monitoring initial des paramètres métaboliques d'une durée d'une semaine est prévu.^[22] Il est important de souligner que ce protocole de prise en charge a évolué parallèlement à l'accroissement des connaissances et de l'expertise clinique sur l'utilisation du NTBC. Puisque le profil d'innocuité de cette molécule était initialement peu connu, un suivi étroit et fréquent de plusieurs marqueurs était recommandé. Au cours des années, le protocole de prise en charge a été simplifié et l'intervalle entre certains tests a pu être espacé sans pour autant compromettre la qualité du suivi médical. Notre évaluation économique sera basée sur le protocole de prise en charge actuel puisqu'il est davantage représentatif de la réalité du traitement de la tyrosinémie de type I. Le tableau I donne un aperçu des principaux paramètres de suivi dans le cadre de ce protocole de prise en charge ainsi que de leur fréquence.

Tableau I. Paramètres suivis dans le cadre du protocole de prise en charge québécois

Paramètres	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Aux 12 mois	Aux 48 mois
Métaboliques	-succinylacétone (u, p) -acides aminés* (p) -ALA (u)			
Hépatiques	-AFP -transaminases -GGT	-échographie abdominale -tests de coagulation	-scan abdominal (jusqu'à 8 ans) puis IRM	
Rénaux				-TFG isotopique
Autres	-dosage du NTBC			-échocardiographie

Légende

*tyrosine, phénylalanine et méthionine

Où : u = urinaire et p=plasmatique

GGT : gamma-glutamyltransférase

IRM : imagerie par résonance magnétique

TFG : taux de filtration glomérulaire

Études économiques

En raison de la très faible prévalence des maladies orphelines, les médicaments utilisés pour les traiter peuvent difficilement être évalués dans le cadre d'essais cliniques ou d'études contrôlées. De plus, leur utilisation ne peut attendre que des données probantes

soient disponibles en raison de la gravité des conséquences qui y sont associées et de leur évolution rapide. Soulignons qu'à ce jour, le NTBC n'a fait l'objet d'aucune évaluation pharmaco-économique.^[24]

Coûts hospitaliers en unité de soins intensifs

Il ressort de la revue de la littérature scientifique que très peu de données canadiennes ont été publiées en ce qui concerne l'importance des coûts hospitaliers en soins intensifs, et ce, tant pour le milieu adulte que pour le milieu pédiatrique. Des 15 articles identifiés par la recherche, seulement 3 portaient sur des coûts hospitaliers canadiens reliés aux soins intensifs. Dans le contexte de notre étude, les références américaines n'étaient pas pertinentes afin d'établir des tarifs spécifiques étant donné les différences considérables par rapport à la structure des coûts de notre système de soins de santé ainsi qu'au recours aux charges hospitalières.

Leeb et coll. (2006) rapportent que les unités de soins intensifs spécialisées font partie des types de soins les plus coûteux parmi l'ensemble des services hospitaliers. Ainsi, ces auteurs indiquent que pour l'année fiscale 2003-2004, ces coûts représentaient près de 16 % des dépenses directes pour les patients hospitalisés dans les hôpitaux de soins aigus pour la province de l'Ontario alors que les séjours en unités de soins intensifs ne comptaient que pour 8,1% de toutes les admissions. Ceci permet d'illustrer l'importance de bien établir la distinction entre les séjours à l'étage (soins standards) et les séjours aux soins intensifs dans le cadre de notre étude en raison des différences notables au niveau de ces tarifs.^[25]

La seconde étude retenue rapporte des coûts provenant de centres hospitaliers situés dans la province de l'Alberta. Il s'agit d'une analyse coût-efficacité évaluant la protéine C activée en comparaison au traitement standard pour une cohorte de patients adultes souffrant d'une sepsie sévère et hospitalisés aux soins intensifs. Les coûts des soins par semaine pour l'unité des soins intensifs ont été calculés à partir des coûts hospitaliers moyens et des honoraires des médecins. Ces coûts ont été établis pour une période d'une semaine, mais nous les avons ramenés à une journée. Ainsi, le prix d'une journée en unité de soins intensifs en 2001 en dollars canadiens se chiffrait à 4 311 \$ (intervalle de

confiance (IC) 95% : 3 971 \$ - 4 998 \$) pour l'ensemble de la cohorte (n=787 patients). À titre comparatif, le tarif pour une journée à l'étage dans ces mêmes centres hospitaliers était de 2 609 \$ (IC 95% : 2 307 \$ - 2 910 \$). Ces valeurs nous semblent considérablement élevées, et ce, même en considérant qu'elles incluent les honoraires des médecins. Cependant, l'article fait référence à une population adulte et atteinte d'une condition médicale grave.^[26]

La dernière étude d'intérêt a été menée par des chercheurs du CHU Sainte-Justine et représente la seule publication rapportant des données canadiennes dans un contexte pédiatrique. Le devis est un cas témoin intra-cohorte dont la population est constituée des patients qui ont été admis à l'unité de soins intensifs pédiatriques entre le 1er juillet 1991 et le 31 juillet 1992. Il est rapporté que le coût pour une journée aux soins intensifs a été évalué à 842 \$ pour l'année 1999 selon les états financiers du CHU Sainte-Justine. Ces coûts incluent les salaires d'une partie du personnel médical (infirmières et pharmaciens), les dépenses reliées aux équipements (moniteurs, pompes à perfusion, respirateurs, etc.) et les coûts hôteliers (litterie, entretien, etc.), mais excluent les coûts des tests médicaux, des traitements et les honoraires des médecins. L'un des résultats présentés est le coût par jour par patient qui inclut le coût du séjour moyen, les honoraires des médecins, la ventilation ainsi que les transfusions sanguines. Ainsi, ces coûts ont été établis pour l'ensemble du séjour chez trois sous-groupes, soit les patients atteints de saignements digestifs hauts cliniquement significatifs, les patients atteints de saignements digestifs hauts non significatifs et ceux qui n'ont pas développé de saignements digestifs hauts. En ramenant ces coûts à une journée, on obtient un tarif global allant de 988 \$ à 1 029 \$.^[27]

3 HYPOTHÈSE DE RECHERCHE ET OBJECTIFS

Notre hypothèse de recherche est que l'utilisation du NTBC se traduira par une diminution des coûts de santé en raison de son impact majeur sur l'évolution de la maladie.

L'objectif primaire de l'étude est d'évaluer les coûts associés aux soins et aux services médicaux reliés au traitement de la tyrosinémie de type I au Québec. Une évaluation comparative des coûts sera effectuée à l'intérieur d'une cohorte de patients suivis de façon prospective divisée en trois sous-groupes : un groupe de patients non traités par le NTBC (groupe contrôle historique) (période de 1984 à 1994), un groupe de patients pour qui le NTBC a été initié après 4 semaines de vie (à partir de 1994) (groupe traitement tardif) et un groupe de patients pour qui le NTBC a été initié précocement avant 4 semaines de vie (période de 1997 à 2009) (groupe traitement précoce).

Les modalités de prise en charge de la maladie qui étaient disponibles pour le groupe historique étaient la diète et la transplantation hépatique. Bien que le traitement par le NTBC soit initié de façon précoce chez tous les patients depuis 1997, des patients provenant de l'extérieur du Québec n'ayant pas fait l'objet du dépistage néonatal pourraient se retrouver dans ce groupe.

4 MÉTHODE

4.1 *Devis de recherche*

4.1.1 Définition de la cohorte

L'analyse économique regroupe tous les enfants atteints de tyrosinémie de type I dont le diagnostic a été confirmé par le dépistage néonatal et qui ont été suivis au Québec entre 1984 et 2009. L'étude a été menée selon la perspective du Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) du Québec. Une partie de cette cohorte est suivie au CHU Sainte-Justine. Les autres centres impliqués sont le Centre hospitalier de la Sagamie (Chicoutimi), le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et l'Hôpital de Montréal pour enfants.

Les définitions spécifiques des trois cohortes sont les suivantes : **1) Groupe de contrôle historique de 1984 à 1994 (diète et transplantation hépatique)**: ces patients n'ont pas été traités par le NTBC. Les modalités de prise en charge au cours de cette période étaient la diète et la greffe hépatique. Au CHU Sainte-Justine, les greffes hépatiques ont eu lieu entre 1988 et 2007 (26 patients ont été traités par greffe hépatique dans ce centre hospitalier). Seuls les patients chez qui la symptomatologie était grave ou chez qui on avait détecté des signes annonciateurs d'hépatocarcinome ont subi une transplantation. Ce groupe historique sert donc de point de référence afin de caractériser deux catégories de patients, soit ceux avec une symptomatologie sévère présentant beaucoup de complications aiguës et ceux présentant une forme plus chronique de la maladie. **2) Groupe traitement tardif - groupe de patients traités par le NTBC après 4 semaines de vie de 1994 à 1997** : il est à noter que comme le dépistage universel n'est pas effectué hors du Québec, certains patients provenant d'autres provinces ou d'ailleurs dans le monde ont été classifiés dans ce second groupe même s'ils ont été diagnostiqués après 1997. **3) Groupe traitement précoce - groupe de patients traités précocement par le NTBC avant 4 semaines de vie de 1997 à 2009.**

Tous les patients québécois ont été inclus dans l'analyse. Pour les données provenant de la banque de la RAMQ, seuls les patients assurés par le régime public d'assurance

médicaments ont été considérés, soit 45% des patients du sous-groupe historique, 41% des patients du sous-groupe traitement tardif et 46% des patients du sous-groupe traitement précoce.

De plus, comme ce programme a été mis sur pied en 1997, aucune donnée provenant de cette source d'information n'était disponible avant 1997. Les données concernant les patients souscrivant à un régime privé d'assurances médicaments n'étaient également pas disponibles. La date d'entrée dans la cohorte a été définie comme étant 15 jours après la date de naissance. Les patients ont été suivis jusqu'à la date du décès ou la fin de la période de l'étude (1^{er} janvier 2009), selon le premier des deux événements. Ces cohortes ont été reliées à la banque de données Med-Echo (Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière) afin d'obtenir l'information sur les hospitalisations.

4.1.1 Type de devis

Le type de devis choisi est l'analyse économique coûts-conséquences. Une mesure des coûts a été réalisée de façon à obtenir des données comparatives sur les trois sous-groupes suivants : le groupe historique de patients traités par la diète et la transplantation hépatique (période de 1984 à 1994), le groupe de patients chez qui le NTBC a été initié après 4 semaines de vie (à partir de 1994) (groupe traitement tardif) et le groupe de patients chez qui le NTBC a été initié précocement avant 4 semaines de vie (période de 1997 à 2009) (groupe traitement précoce). La mesure des conséquences (issues cliniques) avait déjà été effectuée.

Un devis coûts-conséquences était le plus approprié dans le contexte notre étude. Puisque les résultats des analyses sont destinés à des décideurs, il convient de présenter les différentes catégories de coûts ainsi que les conséquences séparément. La force d'un tel devis est la grande transparence de l'information présentée. La faiblesse est qu'il ne permet pas d'établir des coûts cumulatifs par sous-groupe. De plus, comme plusieurs conséquences sont considérées (décès, greffes hépatiques et crises neurologiques), il n'est pas possible d'établir un indicateur unique qui refléterait l'ensemble des améliorations associées au traitement de la maladie.

L'analyse a été menée à partir de la perspective du système de soins de santé québécois, soit celle du Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). La durée de suivi des patients provenant des trois sous-groupes diffère puisque celle-ci est basée sur des périodes temporelles. L'évaluation économique a été effectuée pour chacune des années ainsi que pour toute la période de suivi.

Il est à noter que la définition des issues principales et secondaires ne relève pas de notre analyse économique. L'évaluation des issues cliniques qui seront utilisées dans le cadre de cette analyse économique a été effectuée par le Dr. Grant Mitchell, chef de service de génétique au CHU Sainte-Justine, et ses collaborateurs du Groupe d'étude québécois sur le NTBC. Leurs travaux de recherche présentent un grand intérêt en raison de l'expertise clinique unique de ces généticiens métaboliciens et du recul acquis tant au niveau du dépistage que de la prise en charge des patients atteints de tyrosinémie de type I. Ces cliniciens ont suivi de près tous les enfants faisant partie de la cohorte québécoise et ont réalisé un travail exhaustif de revue des dossiers médicaux. Les données cliniques qu'ils ont collectées au cours des années font l'objet de manuscrits soumis pour publication et se situent donc hors du cadre de la présente étude économique. Ces données ont été tirées de la banque de données cliniques du Groupe d'étude québécois sur le NTBC. Notamment, les éléments suivants reliés à chacune des hospitalisations ont été pris en compte : la cause principale, la date d'admission, la date du congé, la durée totale du séjour (durée du séjour à l'étage et durée du séjour aux soins intensifs).

4.2 Sources de données

Les données utilisées dans le cadre de cette évaluation économique sont tirées des sources suivantes :

1. les dossiers hospitaliers des enfants tyrosinémiques
2. les banques de données Med-Echo et de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)
3. la banque de données de pharmacie du CHU Sainte-Justine

4. le système d'information de gestion MAGICMD (Module d'aide à la gestion de l'information clinique)
5. la banque de données de la banque de sang du CHU Sainte-Justine
6. les communiqués, les circulaires et états financiers du MSSS
7. les documents sur les données complémentaires provenant du *Groupe d'étude québécois sur le NTBC*
8. la littérature médicale

Les protocoles de soins dont celui de la transplantation hépatique et le protocole panquébécois de la prise en charge de la tyrosinémie de type I ont également été consultés.

4.2.1 Données de la RAMQ et de Med-Echo

Nous avons eu recours aux banques de données administratives Med-Echo et de la RAMQ qui sont utilisées dans le cadre des programmes d'assurance de soins de santé publics au Québec. Les démarches qui ont été effectuées pour l'obtention de ces données sont détaillées à **l'annexe I**. La lettre d'approbation du comité d'éthique et celle de la Commission d'accès à l'information (CAI) sont présentées à **l'annexe II** et à **l'annexe III**, respectivement. Le devis qui a été transmis par la RAMQ est présenté à **l'annexe IV**.

En ce qui concerne la banque de données Med-Echo, une erreur au niveau de l'extraction des données reçues pour le fichier des séjours hospitaliers a été relevée. Pour l'un des patients de la cohorte (numéro séquentiel Q91), aucun séjour hospitalier n'était inscrit. Cependant, une extraction réalisée par des archivistes à partir de la banque de données Med-Echo locale du CHU Sainte-Justine a permis d'obtenir l'information complète concernant les hospitalisations se rapportant à ce patient et donc de compléter les données manquantes. Cette information concordait avec celle qui avait été colligée au dossier hospitalier papier de ce patient.

La banque de données de la RAMQ inclut trois types de fichiers. Le *premier* est le fichier démographique et donne accès aux données suivantes : l'âge, le sexe, le code postal et l'année de naissance pour tous les individus inscrits. Le *second* est le fichier des services médicaux et inclut les demandes de remboursement pour tous les patients hospitalisés ou utilisant des services médicaux dans la communauté. Ce fichier permet d'accéder à des données telles que le type de procédure médicale, la date, le lieu (clinique privée, salle d'urgence ou hôpital) de la procédure ainsi que son code diagnostic.^[28] Le diagnostic est codé en se basant sur la Classification internationale des maladies, version 9 ou 10 (CIM-9 ou CIM-10). Les codes assignés aux procédures médicales sont basés sur la Classification canadienne des procédures diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales.^[29] Ces codes sont utilisés dans le cadre du remboursement des actes aux médecins. Le *troisième* est le fichier pharmacie et contient les données sur toutes les prescriptions remplies par les patients en externe pour les médicaments inscrits à la liste de la RAMQ. Ce fichier permet notamment d'obtenir le nom, la quantité de chaque médicament ainsi que la date du service; la durée de la thérapie est indiquée par le pharmacien en conformité avec la prescription. La banque de données Med-Echo contient toutes les données portant sur les hospitalisations, telles que la date de l'admission, la durée du séjour ainsi que les diagnostics primaires et secondaires. Tous ces fichiers utilisent le numéro d'assurance maladie de chaque patient comme identifiant unique permettant la liaison des données de l'un à l'autre. Le fichier pharmacie a été validé en tant qu'outil de recherche et est utilisé dans le cadre des études pharmacoépidémiologiques québécoises.^[30] Le recours à la banque de réclamations des médicaments prescrits est reconnu comme une méthode fiable pour l'identification des médicaments dispensés aux individus en externe. De plus, des études de validité ont été effectuées pour les réclamations portant sur les services médicaux au niveau des banques de la RAMQ.^[31, 32]

4.2.2 Données cliniques

Certaines issues cliniques d'intérêt n'étaient pas incluses dans les banques de données administratives de la RAMQ et de Med-Echo. De fait, des données reliées aux transplantations hépatiques, aux crises neurologiques ainsi qu'aux hospitalisations

antérieures au 1er avril 1987 (date du début des données dans la banque administrative Med-Echo) ont été recueillies à partir de bases de données internes au CHU Sainte-Justine.

D'abord, les registres informatisés tenus par le département d'hépatologie et de gastro-entérologie du CHU Sainte-Justine ont été consultés. Cette démarche a permis d'obtenir la date de chacune des greffes hépatiques pour l'ensemble des patients de la cohorte. Bien que ces événements soient répertoriés dans la banque de données Med-Echo, il n'est pas toujours possible d'en retracer la date exacte, et ce, particulièrement en ce qui concerne les secondes greffes. Il a cependant été possible d'effectuer une validation des dates des greffes hépatiques à partir du fichier des interventions de la banque de données Med-Echo. La recherche a été effectuée en utilisant les codes d'intervention CCADTC (Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux) suivants : 6249 (autre transplantation hépatique) selon la CIM-9 (Classification internationale des maladies, version 9) et 10A85 (transplantation, foie entier) selon la CIM-10 (Classification internationale des maladies, version 10).

Ensuite, nous avons eu accès à des données complémentaires concernant les hospitalisations et les crises neurologiques qui ont été collectées par les chercheurs du *Groupe d'étude québécois sur le NTBC*. Un travail exhaustif de revue des dossiers hospitaliers des patients tyrosinémiques a été effectué par ces experts dans le cadre de l'étude québécoise sur le NTBC mentionnée précédemment. Puisque notre étude débute en 1984 et que les données provenant de Med-Echo ne sont disponibles qu'à partir du 1er avril 1987, l'information retrouvée dans le fichier des séjours hospitaliers était incomplète pour certains patients appartenant au groupe historique. Les renseignements sur les séjours hospitaliers antérieurs à 1987 incluaient la date d'admission, la date de départ, la durée du séjour hospitalier ainsi que la cause principale de l'hospitalisation. Il est à noter que la durée de séjour aux soins intensifs n'a pas été colligée dans le cadre de ces travaux. De plus, nous avons eu accès aux dates de chacune des crises neurologiques pour l'ensemble des patients. Il s'agit d'une information très pertinente puisque ces événements ne sont pas identifiables dans les banques de données de la RAMQ et de

Med-Echo. De fait, la CIM n'inclut pas de codes diagnostiques spécifiques à une crise neurologique dans un contexte de tyrosinémie.

4.2.3 Données de pharmacie sur l'utilisation du NTBC

La banque de données de pharmacie du CHU Sainte-Justine est également une source d'information essentielle. Le système GesPharx^{MD} de CGSI Technologies est utilisé pour la gestion des dossiers de pharmacie des patients du CHU Sainte-Justine. Il permet d'avoir accès à toutes les prescriptions informatisées qui ont été dispensées depuis le 28 décembre 1999. Le dossier de pharmacie contient de l'information sur le patient (données socio-démographiques et cliniques), le médecin prescripteur et le médicament prescrit (dose, voie d'administration, posologie, horaire d'administration, durée de validité de la prescription et directives spécifiques pour la préparation et l'administration, s'il y a lieu). Les données relatives aux prescriptions sont complètes et détaillées que celles-ci soient archivées (historique des services) ou actives. Cet outil a servi à collecter les données sur l'utilisation du NTBC. De fait, la distribution de ce médicament est assurée exclusivement par le CHU Sainte-Justine et ce, pour l'ensemble des patients québécois. Il n'est donc pas retrouvé dans le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ. Comme le NTBC n'est disponible que via le Programme d'accès spécial de Santé Canada, des rapports détaillés sur son utilisation (date des services, quantités dispensées par patient, etc.) et sur les notifications d'effets indésirables doivent être transmis régulièrement à Santé Canada ainsi qu'au fabricant. La banque de données de pharmacie a aussi été utilisée afin d'obtenir l'information concernant les médicaments prescrits durant les séjours hospitaliers des patients ayant subi une greffe hépatique.

Les étapes suivantes ont été requises pour l'extraction, l'analyse et la validation des données reliées aux prescriptions de NTBC (nitisinone) :

Extraction des données

Une extraction des données portant sur toutes les prescriptions (et les services) de NTBC qui ont été dispensées entre le 28 décembre 1999 et le 1er janvier 2009 a été effectuée. Ces données proviennent du système de pharmacie GesPharx^{MD} et ont été importées puis converties en format MS Excel. Le fichier MS Excel qui a été créé inclut tous les

éléments consignés au dossier du patient lors de la saisie de ces prescriptions. Plusieurs de ces éléments n'étaient pas requis dans le contexte d'un projet d'évaluation des coûts et représentaient un trop grand niveau de détail. Seuls les champs suivants qui étaient pertinents aux analyses décrites dans le protocole ont été retenus.

Liste des champs extraits :

- Numéro de dossier patient
- Teneur de la capsule (2 mg, 5 mg ou 10 mg)
- Dose (nombre de mg par dose)
- Posologie (fréquence d'administration par jour)
- Quantité servie (nombres de capsules correspondant à un service)
- Date de début de la prescription
- Date de fin de la prescription

Liste des champs ajoutés ou calculés :

- Numéro séquentiel du patient (valeur alphanumérique)
- Posologie recodée (1=die, 2=bid, 3=tid)
- Durée totale servie (en jours)
- Dose totale quotidienne (en mg)
- Quantité totale servie (en mg)
- Année fiscale

Données manquantes

Tel que mentionné précédemment, le NTBC est disponible depuis 1994. Cependant, il n'a pas été possible d'obtenir les données pour les prescriptions qui ont été dispensées entre 1994 et 1997. D'une part, avant cette date, les capsules n'étaient pas disponibles

commerciallement et celles-ci devaient être fabriquées à partir d'une poudre au département de pharmacie. Les prescriptions papier ont été archivées et ne sont pas facilement accessibles. De plus, le prix des transactions pour cette période n'a pas été archivé au niveau du système d'approvisionnement de la pharmacie. Pour les prescriptions dispensées entre 1997 et 2000, des données détaillées (la dose, la quantité, la teneur, la date de service et la durée servie) ont été obtenues à partir de registres papier qui ont été transmis au fabricant dans le cadre du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Toutes ces données ont été saisies manuellement dans un fichier MS Excel afin de compléter l'extraction de données incluant les données à partir de 2000. Puisque les services sont effectués pour l'ensemble de la cohorte à des intervalles fixes de 3 mois, il a été possible de s'assurer de la continuité des prescriptions. Comme certains patients ont eu une transplantation hépatique et ont cessé la prise du NTBC, nous avons validé que l'arrêt des prescriptions dans le système de pharmacie concordait avec cet événement et qu'il ne s'agissait pas de données manquantes.

Corrections et ajustements

À partir de l'extraction de données provenant du système de pharmacie, la quantité de capsules servie correspond à un seul service. Ainsi, la quantité totale dispensée pour la prescription complète a été calculée à partir de formules dans le fichier MS Excel. La durée totale servie en jours a d'abord été calculée en utilisant la date de début et la date de fin de la prescription. Ensuite, cette durée a été divisée par la quantité totale servie (en mg) afin d'obtenir le nombre exact de capsules. À noter que le code « 999 » est utilisé afin de signifier que la durée de la prescription est ouverte. Pour les quelques prescriptions entrant dans cette catégorie, nous avons consulté les registres et l'historique des prescriptions dans le dossier de pharmacie afin de s'assurer que le nombre de capsules calculé était exact.

Au cours des années, les cliniciens ont acquis davantage d'expérience quant à l'utilisation du NTBC et certains patients de la cohorte ont été stabilisés par l'utilisation d'une dose constante parfois pour quelques années consécutives. Dans ce contexte, certaines prescriptions qui ont été saisies étaient d'une durée supérieure à une année fiscale. Les

services étaient cependant effectués chaque 3 mois. La table de tous les services a été consultée en utilisant le numéro du patient et le numéro de l'ordonnance dans le système GesPharx^{MD}. Cette table permet, pour une prescription donnée, d'obtenir la date et la quantité de capsules dispensées pour chacun des services. Les dates et les quantités exactes de capsules ont été saisies manuellement dans le fichier MS Excel pour toutes les prescriptions dont la durée était supérieure à une année fiscale. Puisque le prix des capsules a varié au cours des années, il est essentiel d'associer la quantité de capsules à l'année de dispensation et non à l'année de la prescription. Ceci permet de s'assurer que les coûts refléteront la réalité du marché au moment des services.

Les prix des capsules étaient présentés en devises américaines puisque les capsules de NTBC qui ne sont pas commercialisées au Canada. Le site de la banque du Canada a été consulté afin de connaître le taux de change annuel moyen historique pour chacune des années entre 1997 et 2008. La conversion en devises canadiennes a été appliquée.

L'analyse des données de pharmacie implique de nombreux regroupements, notamment en raison de l'existence de trois teneurs de capsules. Pour cette raison, il a été nécessaire d'avoir recours au logiciel MS Access afin de faciliter cette étape. Le fichier MS Excel incluant les données de toutes les prescriptions de NTBC a été importé vers une banque de données MS Access. Les détails reliés à la création de cette banque de données sont présentés à **l'annexe V**.

Validation des données de pharmacie

Le résultat final obtenu à partir de l'analyse des données portant sur les prescriptions de NTBC représente des coûts annuels par patient. Comme le processus de collecte de données et d'analyse a impliqué plusieurs étapes, il est essentiel de valider l'information qui a été intégrée dans la banque de données MS Access.

D'abord, une première façon de vérifier la cohérence des résultats obtenus a consisté à comparer le montant total des achats en NTBC qui ont été faits au cours des années par le service d'approvisionnement au montant total de l'ensemble des prescriptions dispensées. Cette comparaison ne fait pas partie de la validation comme telle, mais permet

d'apprécier l'ordre de grandeur des coûts évalués. Entre 1997 et 2007, le coût total des achats est d'environ 28,7 millions de dollars alors que celui des dépenses (prescriptions dispensées) est d'environ 27,6 millions de dollars, représentant un écart d'environ 4 %. Cet écart pourrait notamment s'expliquer par la perte de capsules après la date de péremption. Bien que nous disposions du montant des achats pour chacune des années fiscales, une comparaison sur une base annuelle ne pouvait pas être effectuée puisque les achats ne reflètent pas nécessairement les dépenses. À titre d'exemple, le département de pharmacie a acquis le double de la quantité de capsules de NTBC afin de bénéficier d'un prix réduit pour une année donnée.

Ensuite, le cheminement de chaque patient a été retracé pour chacun des patients à partir de la banque de données de pharmacie, et ce, pour chaque année fiscale. À partir de la date de la première prescription de NTBC reçue, il a été possible de valider que des prescriptions étaient enregistrées pour chacune des années subséquentes et ce, jusqu'en 2008 ou à l'arrêt du NTBC. Pour les trois patients ayant cessé le NTBC, la date d'arrêt concordait avec la date de la greffe hépatique. Cette étape a permis de s'assurer que les données de prescriptions extraites et saisies étaient complètes pour toute la cohorte.

Finalement, 15 patients ont été sélectionnés au hasard selon leur numéro séquentiel (tous les multiples de 4, soit Q04, Q08, Q12, Q16, Q20, etc.). Pour ces patients, les données initiales du fichier MS Excel ont été reprises (quantité de capsules servies, teneur et prix des capsules) afin de recalculer le coût total par prescription puis de valider si la somme des coûts de toutes les prescriptions était la même que celle obtenue dans la banque de données MS Access.

4.2.4 Données de pharmacie sur les médicaments pour les greffes

Les coûts des médicaments administrés lors des séjours hospitaliers pour les greffes hépatiques ont été évalués à partir du protocole standardisé de traitement. Les dossiers pharmacologiques de 4 patients tyrosinémiques ont été analysés. Parmi ces dossiers, 3 étaient accessibles via la banque de données de pharmacie (système GesPharx^{MD} de CGSI Technologies) du CHU Sainte-Justine. Il s'agissait des dossiers des 3 patients qui ont été greffés après 2000. L'évaluation détaillée des coûts des médicaments a été faite à l'aide

du progiciel MAGIC^{MD} (Module d'aide à la gestion de l'information clinique), un système d'information de gestion. Ce progiciel intègre des données clinico-administratives qui proviennent de l'ensemble des systèmes d'information utilisés au centre hospitalier (admissions, bloc opératoire, laboratoires, pharmacie, etc.). Depuis 2000, les données sur les médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier et leurs coûts respectifs sont extraits du système de pharmacie et intégrés à MAGIC^{MD}. La validation du degré d'exactitude des données de pharmacie a d'ailleurs fait l'objet d'une évaluation pilote qui a été réalisée en 2008 par le département de pharmacie. Cette évaluation a confirmé la robustesse des données importées dans MAGIC^{MD} et nous permet d'avoir recours à cet outil dans le cadre de la présente étude.^[33]

La démarche consistait à interroger le système MAGIC^{MD} à partir du numéro de dossier de chacun des 3 patients greffés. Le croisement des données importées des systèmes de Med-Echo et de pharmacie permet de visualiser la liste des médicaments qui ont été servis lors du séjour hospitalier au cours duquel la greffe hépatique a eu lieu. Les prescriptions sont affichées selon l'historique des dates de service des médicaments. Ainsi, une extraction séparée a été faite pour chacune des dates de service et les données ont ensuite été importées dans un fichier MS Excel. Les données suivantes ont été extraites : le nom générique du médicament, la voie d'administration, la quantité servie et le coût total correspondant à la quantité servie.^[33] En faisant la somme de tous ces coûts, nous avons obtenu le coût global pour l'ensemble des médicaments qui ont été administrés au cours du séjour hospitalier ciblé. Le recours au système MAGIC^{MD} présente entre autres l'avantage de minimiser les erreurs de calcul visant à obtenir le coût pour une quantité donnée à partir du coût unitaire du format utilisé.

Pour le quatrième dossier pharmacologique (greffe hépatique effectuée en 1999), les données sur les médicaments administrés proviennent d'une extraction qui a été faite à partir d'une ancienne banque de données qui a été archivée par le département de pharmacie. Ce dossier a été sélectionné puisque les données des dossiers antérieurs à 1999 étaient difficilement accessibles. L'analyse des données issues de ce système a été très laborieuse. De fait, le produit final de l'importation représentait plus de mille lignes en format MS Excel et ce, pour un seul séjour hospitalier. Puisque les numéros de codes

attribués aux médicaments ne sont plus les mêmes que ceux utilisés actuellement par le système de pharmacie, un croisement a été effectué à partir d'une liste intermédiaire associant l'ancien numéro de code au nom générique et au format des différents médicaments. À partir de ces renseignements, il a été possible de consulter la liste de prix des médicaments qui était en vigueur dans l'établissement en 1999. Nous avons ensuite calculé manuellement le coût correspondant à chacune des quantités servies à partir du coût unitaire du format utilisé.

4.2.5 Données sur les produits sanguins

Les produits sanguins et leurs dérivés sont gérés par les banques de sang des établissements de santé. Ainsi, ces produits ne sont pas répertoriés dans la banque des médicaments de la RAMQ ni dans les banques de données des départements de pharmacie hospitaliers. Ils ne sont donc pas inscrits au dossier pharmacologique du patient. Suite à une consultation avec un expert en transfusions sanguines (Dr. Jacques Lacroix, CHU Sainte-Justine), il a été décidé d'inclure les catégories de produits suivantes dans les coûts médicaux : les culots globulaires, le plasma, les concentrés de plaquettes et l'immunoglobuline anti-cytomégalovirus (CMV). De fait, les produits sanguins représentent des coûts élevés et ils ont été administrés aux patients de la cohorte qui ont subi des transplantations hépatiques.

Il existe une banque de données informatisées qui est gérée par les responsables de la banque de sang au CHU Sainte-Justine. Cet outil a permis de retracer les différents produits sanguins administrés aux patients ainsi que leurs dates et les quantités servies. Puisque les archives remontent à 1995, la recherche a été complétée par une consultation des dossiers hospitaliers des patients qui ont subi une greffe hépatique entre 1988 et 1995. Bien qu'il existe des registres papier permettant de retracer les produits administrés avant 1995, il est très difficile d'y repérer l'information rapidement et c'est pourquoi nous avons choisi de consulter les dossiers hospitaliers. Toute l'information relative aux produits sanguins est consignée dans une section spécifique du dossier hospitalier, soit les feuilles de requête de transfusions qui sont acheminées à la banque de sang.

Pour les greffes hépatiques qui ont eu lieu entre 1995 et 2007, les données suivantes sur les produits sanguins ciblés étaient disponibles à partir des archives tenues par la banque de sang : le nom du produit administré, la date et la quantité. Les mêmes renseignements ainsi que le dernier poids noté au dossier durant le séjour hospitalier ont été colligés à partir des dossiers hospitaliers des patients ayant subi une greffe hépatique entre 1988 et 1994. Le poids des patients a été utilisé afin de calculer les doses de l'immunoglobuline anti-CMV qui ont été administrées après la fin de l'hospitalisation. Ainsi, comme la plupart des séjours hospitaliers des patients greffés étaient d'une durée inférieure à 16 semaines, les dernières doses de l'immunoglobuline anti-CMV ont souvent été administrées en externe et il est important d'en tenir compte dans l'évaluation des coûts reliés aux produits sanguins. Les données sur les produits sanguins n'étaient pas disponibles pour un des patients de groupe historique (les feuilles de requête de transfusion étaient manquantes au dossier).

Des démarches ont été entreprises auprès de l'organisme Héma-Québec afin d'obtenir le prix des produits sanguins ciblés. Bien que les greffes hépatiques aient eu lieu entre 1988 et 2007, il n'a pas été possible d'obtenir les données de coûts antérieures à 2002 pour les produits sanguins ni celles antérieures à 1999 pour l'immunoglobuline anti-CMV. Avant 1999, la gestion des produits sanguins était assurée par la Croix-Rouge et l'historique des prix n'était pas accessible par l'organisme Héma-Québec. Pour cette raison, nous avons extrapolé les prix de ces produits pour les années manquantes en utilisant un taux d'inflation général d'environ 2%.^[34] Les prix des produits sanguins et de leurs dérivés (culots globulaires, plaquettes, plasma, immunoglobulines anti-CMV) sont présentés au tableau A-I (voir annexe VI).

4.3 Définition des variables

4.3.1 Données démographiques

Les variables considérées étaient les suivantes : le sexe, l'âge au 1er janvier 2009, le nombre de décès et l'âge au décès.

En raison de notre collaboration avec le *Groupe d'étude québécois sur le NTBC*, nous disposions déjà des données démographiques suivantes : le sexe, la date de naissance et la date de décès (s'il y a lieu). Il a cependant été possible de valider que ces renseignements étaient exacts à partir du fichier d'information sur les personnes assurées qui a été fourni par la RAMQ.

4.3.2 Données cliniques

En ce qui concerne les issues cliniques, les variables considérées étaient reliées aux décès, aux greffes hépatiques ainsi qu'aux crises neurologiques. Le nombre et le pourcentage de patients qui ont eu chacun de ces événements ont été établis pour les trois sous-groupes de l'étude. Pour les greffes hépatiques, le nombre total de greffes ainsi que l'âge moyen et médian lors de la première greffe ont été déterminés. Pour les crises neurologiques, le nombre total ainsi que la moyenne et la médiane ont été déterminés pour chacun des sous-groupes de l'étude.

4.3.3 Données reliées au NTBC

Les coûts reliés au NTBC s'accroissent avec la durée de traitement puisque la dose administrée dépend de la masse corporelle (en mg/kg). Un coût annuel par patient a été établi. À partir des coûts par patient, nous avons calculé les coûts annuels totaux pour les deux groupes traités (groupe traitement tardif et traitement précoce). Un coût par année-patient a également été calculé.

4.3.4 Données reliées aux hospitalisations

Utilisation des services hospitaliers

Les analyses descriptives reliées aux hospitalisations ont été effectuées pour les variables suivantes : le nombre d'hospitalisations (global³ et en soins intensifs), le nombre de jours totaux d'hospitalisation pour chaque sous-groupe (global et en soins intensifs), la durée de séjour (globale et en soins intensifs) et le nombre de visites paramédicales

³ Le mot global fait référence à toutes les hospitalisations, soit celles qui ont lieu aux unités de soins et à l'unité des soins intensifs.

(professionnelles). Lorsqu'un patient a été hospitalisé à l'unité de soins intensifs à plus d'une reprise au cours d'un même séjour hospitalier, ceci a été comptabilisé comme une seule hospitalisation en soins intensifs. Ces analyses étaient basées sur les données cumulatives se rapportant soit à toute la période de l'étude (1984 au 31 décembre 2008), soit à la période de disponibilité des données de Med-Echo (1^{er} avril 1987 au 31 décembre 2008). L'analyse qui portait sur le nombre d'hospitalisations a aussi été effectuée pour chaque année fiscale de ces deux périodes. Les analyses portant sur le nombre de jours total d'hospitalisation (global et en soins intensifs) ont été reproduites pour le sous-groupe des patients ayant subi une greffe hépatique.

Estimation des coûts hospitaliers

Les analyses spécifiques aux données économiques portaient sur les coûts des hospitalisations (globaux et en soins intensifs) et les coûts des visites paramédicales (professionnelles). Celles-ci ont été effectuées à la fois pour les coûts non actualisés et actualisés. L'analyse spécifique aux coûts des hospitalisations a été effectuée pour chacune des années fiscales des deux périodes de l'étude. Il est à noter que pour les hospitalisations dont la durée s'échelonnait sur deux années fiscales subséquentes, le nombre de jours a été assigné à chacune de ces années de façon à ce que les coûts soient établis pour l'année réelle au cours de laquelle ils ont été engendrés. L'analyse portant sur les coûts des hospitalisations (globaux et en soins intensifs) non actualisés et actualisés a été reproduite pour le sous-groupe des patients ayant subi une greffe hépatique.

L'évaluation des coûts associés aux hospitalisations tient compte du nombre de jours passés à l'unité des soins intensifs. Ainsi, le nombre de jours en soins standards a été multiplié par le tarif d'hospitalisation s'appliquant aux soins standards et le nombre de jours en soins intensifs a été multiplié par le tarif d'hospitalisation s'appliquant aux soins intensifs. Ceci a permis d'estimer les coûts cumulatifs par patient pour la période de suivi ainsi que les coûts par année-patient.

Les données reliées aux coûts des hospitalisations ont également été présentées par patient afin de mettre en évidence plus facilement les différences entre les sous-groupes de l'étude. De fait, les calculs tiennent compte de tous les patients et non pas uniquement

de ceux qui ont été hospitalisés. Ainsi, le fait qu'un patient ne soit pas hospitalisé contribue à réduire les coûts d'hospitalisation globaux pour l'ensemble du sous-groupe auquel il appartient.

L'obtention des données portant sur certains coûts hospitaliers et médicaux a parfois nécessité beaucoup de démarches ainsi que des consultations auprès d'experts. La longue période de temps de suivi de l'étude et l'existence d'un groupe historique ont représenté certaines difficultés. De fait, des documents d'archives et des registres papier ont été consultés pour la collecte des données des années antérieures à l'informatisation des systèmes d'information auxquels nous avons eu recours.

Les coûts d'une hospitalisation comprennent les coûts personnels, soit ceux engendrés par le traitement et les soins attribués directement à la personne. Ces coûts incluent généralement :

- les coûts des services hospitaliers
- les coûts des services ambulatoires
- les coûts des services médicaux professionnels
- les coûts des médicaments
- les coûts des services psychosociaux
- les coûts des services d'hébergement
- les coûts des services de maintien à domicile

D'autres coûts dits non personnels, soit ceux qui visent la maladie mais non les personnes spécifiques, sont également inclus dans les coûts d'hospitalisation et sont généralement :

- les coûts du dépistage
- le coût de la prévention

- les coûts de la surveillance
- les coûts d'éducation et de formation
- l'aide financière aux établissements
- les coûts de la recherche
- les coûts des services administratifs

Les honoraires des médecins sont exclus des coûts hospitaliers.^[35]

Il est à noter que les coûts d'hospitalisation utilisés sont ceux du CHU Sainte-Justine qui reflètent les coûts des hôpitaux pédiatriques universitaires. En effet, il n'aurait pas été approprié de se baser sur des coûts moyens d'hospitalisation pédiatrique puisque les coûts des centres périphériques sont moindres que ceux des Centres hospitaliers universitaires. Toutes les catégories de coûts ont été évaluées en utilisant la méthode des coûts toute cause ou reliés à la maladie. La méthode des coûts toute cause consiste à faire la somme de toutes les dépenses générées au cours de la période de l'analyse. La méthode des coûts reliés à la maladie évalue les coûts en mettant l'accent sur les dépenses (hospitalisation-identifiée par les diagnostics primaires et secondaires, les services médicaux et les médicaments) reliées au traitement de la tyrosinémie de type I.

Tarifs d'hospitalisation

Les données sur les tarifs d'hospitalisation ont été tirées de la documentation officielle (communiqués, circulaires et états financiers) du Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Des consultations auprès des départements clés (finances, admission, archives et unité des soins intensifs) ont également été effectuées.

Tarifs d'hospitalisation pour les soins standards

Dans la littérature scientifique, ces coûts directs sont habituellement calculés à l'aide du *per diem* qui est obtenu en divisant le budget global indexé et ajusté du centre hospitalier par le nombre de jours-présence prévu. L'utilisation du *per diem*, comme méthode de détermination des coûts d'une maladie, bien qu'elle fournit des indications globales sur l'importance économique de cette maladie, ne révèle pas les coûts réels encourus pour différents modes de traitement. Notamment, le *per diem* ne tient pas compte des différences dans la nature des services rendus aux patients ni des variations d'intensité dans l'utilisation des ressources hospitalières.

Nous avons consulté le service des finances du CHU Sainte-Justine afin d'obtenir le coût d'une journée d'hospitalisation (*per diem*). Les tarifs interprovinciaux pour une journée en courte durée ont été tirés des circulaires et des communiqués émis par le MSSS (Direction de la planification budgétaire et des opérations comptables) pour chaque année financière entre 1989 et 2009. Il est à noter que ces tarifs sont révisés au 1er avril de chaque année.

Afin de compléter cette information, le secteur des admissions a été consulté. Le système Clinibase CI permet de retracer les tarifs d'hospitalisation à partir de 1999. De fait, une recherche a été effectuée aux archives médicales à partir de dossiers hospitaliers afin d'obtenir des tarifs historiques pour les années entre 1984 et 1988.

De plus, un document de travail du MSSS a été consulté afin de mieux comprendre de quelle façon les tarifs journaliers d'hospitalisation sont établis. Le calcul est basé sur une méthodologie qui a été établie par le Comité de coordination des ententes interprovinciales en assurance santé (CCEIAS).^[36]

Les tarifs pour une journée en soins standards par année financière sont présentés au tableau A-II (voir annexe VI).

Il est à noter qu'un nouveau-né « malade » est considéré comme un enfant en ce qui concerne la tarification. Ainsi, même si certaines hospitalisations impliquaient des

nouveau-nés, le tarif régulier de soins de courte durée s'applique puisque tous les enfants de la cohorte ont eu un diagnostic confirmé de tyrosinémie de type I.

Tarifs d'hospitalisation pour les soins intensifs

En 2009, la RAMQ a établi une distinction entre les tarifs pour les soins standards et pour les soins aigus aux unités de soins intensifs. Selon le communiqué obtenu, les coûts hospitaliers seraient de 3 580 \$ pour une journée aux soins intensifs pédiatriques au CHU Sainte-Justine.^[37] Bien qu'aucune valeur n'ait été établie pour les années antérieures, une extrapolation a été effectuée sur la base des tarifs pour une journée d'hospitalisation en soins standards.

Les tarifs pour une journée en unité de soins intensifs par année financière sont présentés au tableau A-III (voir annexe VI).

Tarifs des services médicaux professionnels

Lors des hospitalisations reliées à la tyrosinémie et du suivi en clinique externe, des services médicaux sont rendus par plusieurs catégories de spécialistes qui sont soit des médecins, soit d'autres professionnels de la santé (orthophonistes, travailleurs sociaux, psychologues, etc.). Entre autres, lors des greffes hépatiques, une évaluation multidisciplinaire doit être effectuée avant l'intervention. Cette évaluation fait partie du bilan pré-greffe et inclut des consultations en psychiatrie, en chirurgie, en anesthésie, en microbiologie, en hématologie, en diététique, en service social, en ergothérapie, en physiothérapie, en néphrologie et en génétique.^[38]

Bien que les honoraires des médecins spécialistes soient facturés à la RAMQ, il ne s'agit que d'une partie du coût total des services reliés aux visites paramédicales en milieu hospitalier. De fait, chaque catégorie de visite médicale est reliée à un service ou à un centre d'activité donné et s'inscrit à même le budget hospitalier. De plus, le salaire des autres professionnels de la santé (ex. nutritionnistes) n'est pas assumé par la RAMQ mais bien par le centre hospitalier.

Afin d'établir ces coûts, nous avons eu recours au fichier intitulé « *Séjours hospitaliers – consultations* » de la banque de données Med-Echo. À partir de la liste des différentes visites paramédicales par spécialité, le rapport financier annuel AS-471 de l'établissement (du CHU Sainte-Justine) a été consulté pour plusieurs années fiscales. Puisque le coût des visites paramédicales était assez stable, il a été possible de choisir une année représentative pour chaque période de 5 ans pour toute la durée de l'étude (1988 à 2008). L'année témoin choisie était celle pour laquelle l'information sur les coûts était la plus complète (ex. année 2007 pour la période de 2005 à 2008). Le coût de revient d'une visite paramédicale (professionnelle) pour chacune des spécialités a été calculé en divisant le total des coûts annuels pour le centre d'activité correspondant par le nombre d'entrevues ou de visites effectuées en cours d'année. On obtient ainsi le coût pour une entrevue ou une visite selon la spécialité. Ces coûts sont présentés au tableau A-IV (voir annexe VI) en ordre chronologique.

4.3.5 Données reliées aux greffes hépatiques

Les coûts associés à des ressources spécifiques à la transplantation hépatique chez les patients tyrosinémiques ont été pris en considération tel que décrit :

- Prélèvement de l'organe donneur;
- Évaluation pré-greffe : visites médicales, tests de laboratoires, médicaments, radiologie, hospitalisation et autres coûts;
- Coûts reliés à la greffe : chirurgie, salle d'opération, honoraires professionnels, médicaments, séjour hospitalier, séjour aux soins intensifs;
- Complications pendant le séjour hospitalier après la greffe;
- Retour au bloc opératoire pour le traitement des complications;
- Pharmacothérapie anti-rejet (thérapie immunosuppressive);
- Post-greffe : besoin d'une deuxième greffe, visites pour le suivi médical, médicaments, tests de laboratoire, diète, autres examens;

- Hospitalisations pour les complications de la greffe : rejet de la greffe, infection, complications vasculaires, autres.

Un coût global a été imputé à chaque patient ayant eu une greffe hépatique.

Les analyses portant sur les coûts des services médicaux ont été reproduites pour le sous-groupe des patients ayant subi une greffe hépatique. Afin de déterminer les coûts des services médicaux reliés aux greffes, nous avons fait une extraction à partir du fichier des services médicaux fourni par la RAMQ en considérant les dates de l'épisode de soins (hospitalisation) au cours duquel l'intervention a été effectuée. Ceci a permis de prendre en compte tous les actes médicaux ainsi que les visites paramédicales qui ont eu lieu directement en lien avec la greffe hépatique.

Coût global d'une transplantation hépatique

En plus des tarifs journaliers d'hospitalisation, le MSSS a établi un coût de revient pour certaines procédures coûteuses dont les transplantations hépatiques, les transplantations rénales et les greffes de moelle osseuse. Le tarif global d'une transplantation hépatique établi par le MSSS pour chaque année financière de la période de l'étude est présenté au tableau A-V (voir annexe VI). Ces tarifs incluent non seulement les coûts associés au séjour hospitalier au cours duquel l'intervention a été réalisée, mais également tous les autres coûts reliés à la greffe (coûts de l'organe, des médicaments et des produits sanguins; honoraires des médecins; coûts découlant de l'évaluation pré-greffe et post-greffe, etc.).

Bien que ces tarifs représentent une référence intéressante, ceux-ci ne sont pas directement applicables à la population de notre étude. D'une part, ces coûts ne sont pas spécifiques à la clientèle pédiatrique. D'autre part, les greffes hépatiques qui ont été effectuées chez les patients tyrosinémiques représentent des coûts inférieurs à ceux d'une population adulte souffrant de problèmes hépatiques chroniques. Ces greffes ont généralement été réalisées tôt dans la vie lors de l'apparition des premières complications hépatiques reliées à la tyrosinémie.

Coûts des médicaments pour les greffes

Plusieurs des médicaments administrés lors des greffes hépatiques, dont les immunosuppresseurs (cyclosporine, azathioprine, tacrolimus, mofétilmycophénolate et sirolimus) représentent des coûts élevés. De plus, les patients sont souvent hospitalisés pour de longs séjours afin de subir une transplantation hépatique ou en raison des complications qui en résultent. Puisque la banque de données de la RAMQ n'inclut pas les médicaments dispensés en établissement de santé, nous avons eu recours à la banque de données de pharmacie du CHU Sainte-Justine. L'information détaillée était cependant disponible uniquement pour 4 patients, soit ceux qui ont été greffés à partir de 1999.

Puisque les données sur les médicaments administrés lors des greffes hépatiques qui ont eu lieu avant 1999 n'étaient pas accessibles, nous avons appliqué la variation annuelle de l'indice des prix à la consommation (IPC) correspondant à chacune des années. L'indice des prix à la consommation est défini comme « un indicateur des variations des prix à la consommation payés par la population canadienne. Il mesure la variation des prix en comparant, dans le temps, le coût d'un panier fixe de biens et de services. Ce panier est basé sur les dépenses de la population cible au cours d'une période de référence. »^[39] Il existe plusieurs composantes de l'IPC et celle que nous avons sélectionnée est spécifique aux médicaments.^[40]

Cette démarche a permis d'établir le coût total des médicaments qui ont été administrés au cours du séjour hospitalier durant lequel la greffe hépatique a été effectuée, et ce, pour chacun des patients. Ces coûts ont été imputés à chaque patient ayant subi une greffe, et ce, pour la durée spécifique du séjour hospitalier. Nous avons défini quels étaient les immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés durant cette période.

Coûts des produits sanguins

Des produits sanguins et leurs dérivés ont été administrés à tous les patients ayant subi une greffe hépatique. Nous avons défini l'utilisation de chacune des catégories de ces produits (culots globulaires, plaquettes, plasma, immunoglobulines anti-CMV) ainsi que

les coûts associés (globaux et pour chacun de ces dérivés). Ces coûts ont été imputés à chaque patient ayant subi une greffe.

Les catégories de produits sanguins inclus dans cette analyse sont les suivantes : les culots globulaires, les concentrés de plaquettes, le plasma et l'immunoglobuline anti-cytomégalo virus (CMV). Il est à noter que seulement 8 des patients de notre échantillon ont reçu l'immunoglobuline anti-CMV. De fait, la prophylaxie contre l'infection à CMV est administrée seulement dans les cas où le donneur est CMV positif et le receveur est CMV négatif. L'immunoglobuline anti-CMV est administrée à raison de 150 mg/kg au cours des 72 premières heures après la transplantation, puis à raison de 100 mg/kg aux semaines 2, 4, 6 et 8 et à raison de 50 mg/kg aux semaines 12 et 16.^[38]

4.3.6 Données reliées aux services médicaux

Utilisation des services médicaux

Les données provenant du fichier des services médicaux de la banque de données de la RAMQ ont été utilisées pour évaluer les coûts médicaux directs en additionnant les coûts des visites médicales, des chirurgies et des procédures médicales. Les coûts cumulatifs des services médicaux ont été déterminés pour chaque patient selon la période de suivi ainsi que les coûts par année-patient. Les coûts associés aux chirurgies, aux consultations médicales, aux tests médicaux et aux procédures médicales ont été calculés en se basant sur les tarifs inscrits dans le manuel des médecins omnipraticiens et spécialistes du Québec pour l'année 2008.^[41, 42] Les coûts associés aux visites à l'urgence ont été évalués à partir des données fournies par l'Association des hôpitaux du Québec.^[43]

Il est à noter que tous les services médicaux qui ont été prodigués par les catégories de professionnels qui suivent ont été exclus de l'analyse : les dentistes, les optométristes, les oculistes, les audioprothésistes et les podiatres. Ces données ont été demandées pour 90 patients de la cohorte. Puisque l'information sur les services médicaux est disponible depuis 1983, la durée de suivi utilisée pour ces analyses est celle correspondant à toute la période de l'étude.

Les analyses descriptives reliées aux services médicaux ont été effectuées pour les variables suivantes : le nombre de visites paramédicales (global et par spécialité), le lieu des visites paramédicales (cabinet ou clinique privée, centre hospitalier, laboratoire de radiologie diagnostique, centre local de services communautaires (CLSC) ou centre régional de santé et de services sociaux (CRSSS), les codes diagnostiques les plus fréquents ainsi que les coûts de l'ensemble des services médicaux (non actualisés et actualisés). Les analyses portant sur le nombre de visites paramédicales et sur les coûts des services médicaux ont été effectuées pour chaque année fiscale de toute la période de l'étude.

Estimation des coûts des services médicaux

Les coûts associés aux tarifs des services médicaux facturés à la RAMQ ont augmenté de façon continue dans le temps. Les honoraires professionnels sont notamment négociés à la hausse régulièrement. Pour cette raison, il est possible que ces coûts aient été sous-estimés pour les patients appartenant au sous-groupe historique. Par contre, ce biais ne devrait pas avoir d'impact sur la comparaison des sous-groupes traitement tardif et traitement précoce étant donné que les coûts engendrés par ces patients font référence à une période relativement récente.

Les tarifs hospitaliers décrits précédemment reflètent un coût de séjour hospitalier. Ceux-ci n'incluent pas les honoraires des médecins ni les coûts des soins prodigués. Nous avons consulté la direction de l'unité des soins intensifs du CHU Sainte-Justine afin de dresser un portrait plus complet de l'ensemble de ces coûts. Ainsi, il ressort que pour l'année 2009, un forfait de prise en charge à l'unité des soins intensifs s'élevant à environ 269 \$ par jour par patient doit être pris en compte. Les coûts associés à ce forfait seraient demeurés assez stables depuis 1994. Avant 1994, il nous a été indiqué qu'il en coûtait moins de 100 \$ par jour pour la prise en charge d'un patient à l'unité de soins intensifs.^[44] Ce forfait inclut les catégories de coûts suivantes :

Tableau II. Catégories de coûts incluses dans le forfait de prise en charge de l'unité des soins intensifs^[44]

Catégorie de coûts	Montant par jour (\$)*
Honoraires des médecins	81
Actes de soir et de nuit	50
Forfait ventilation	57
Forfait académique	20
Forfait de garde	20
Prise en charge de l'unité	41
Total	269

*

Scénario avec un taux d'occupation de 15 patients à l'unité de soins intensifs

4.3.7 Données reliées aux services pharmaceutiques

Utilisation des services pharmaceutiques

Les données reliées aux services pharmaceutiques sont tirées du fichier sur les services pharmaceutiques facturés à la RAMQ.

Il est d'abord important de mentionner que ces données sont incomplètes et ne proviennent que d'une partie de notre échantillon, soit 40 patients au total (neuf patients du groupe historique, 12 patients du groupe traitement tardif et 19 patients du groupe traitement précoce). D'une part, le programme d'assurance médicaments public de la RAMQ n'a été mis sur pied qu'en 1997 alors que notre étude débute bien avant, soit en 1984. La période d'analyse pour les services pharmaceutiques se situe donc entre le 1er janvier 1997 et le 31 décembre 2008. D'autre part, l'information n'est pas disponible pour les patients dont les familles bénéficient d'une assurance médicaments privée.

Les analyses effectuées portaient sur le profil d'utilisation des immunosuppresseurs par les patients du groupe historique et du groupe traitement tardif.

Estimation des coûts des services pharmaceutiques

Le fichier pharmacie a été utilisé pour calculer les coûts des médicaments acquis en externe (en pharmacie communautaire) en faisant la somme de tous les coûts des médicaments prescrits. Les coûts d'acquisition des médicaments prescrits (à l'exception

du NTBC) ont été calculés à partir des données de coûts de la banque des médicaments de la RAMQ et des dossiers hospitaliers pour les patients non couverts par la RAMQ.

Puisque l'analyse a été menée selon la perspective du système de santé québécois, nous avons pris en compte les coûts d'acquisition des médicaments prescrits ainsi que les honoraires des pharmaciens. La contribution du bénéficiaire a donc été exclue de nos analyses. Les analyses des données économiques incluaient les coûts pour l'ensemble des services pharmaceutiques et les coûts des immunosuppresseurs. Celles-ci ont été effectuées pour les coûts non actualisés et actualisés. L'analyse des coûts des services pharmaceutiques a aussi été effectuée pour chacune des années de la période ciblée, soit de 1997 à 2008. Afin d'évaluer ces coûts, tous les patients qui ont été couverts par le programme d'assurance médicaments de la RAMQ durant au moins un mois ont été inclus. De plus, la durée de suivi a été recalculée pour chacun des sous-groupes puisque la couverture par le régime d'assurance public n'était pas continue pour tous les patients. Nous avons donc tenu compte des périodes d'interruptions durant lesquelles les patients ont bénéficié d'une assurance médicament privée.

4.4 Estimation des coûts associés aux ressources médicales

L'utilisation des ressources de soins de santé et leurs coûts respectifs dépendent de la modalité de prise en charge qui était en vigueur lorsque le patient a été diagnostiqué. C'est cet élément qui détermine la classification dans l'un des trois sous-groupes tels qu'ils ont été définis dans notre analyse. D'autres coûts s'appliquent cependant à tous les patients tyrosinémiques. La présentation des coûts a donc été faite par catégorie plutôt que par modalité de traitement. Ces coûts ont été établis en fonction des années fiscales. L'année fiscale débute le 1er avril et se termine le 31 mars de l'année suivante.

L'analyse tient compte de l'effet de la mortalité sur les coûts. De fait, les coûts sont exprimés en fonction de la durée réelle du suivi pour chaque patient. Puisque les coûts générés par les patients décédés rapidement seront forcément moindres, les résultats de coûts ont été présentés en les regroupant pour chacun des trois sous-groupes de patients. Ceci permet de mieux refléter les bénéfices observés dans la pratique clinique tels que l'amélioration de la survie et la réduction du nombre de transplantations hépatiques.

Coûts des soins de santé

Notre analyse ne tient compte que des coûts médicaux directs pour le système de santé. Les coûts indirects n'ont pas été pris en considération. Les coûts des services de santé considérés comprennent les hospitalisations (Med-Echo), les séjours aux soins intensifs (Med-Echo), les visites à l'urgence (RAMQ), les chirurgies (RAMQ), les consultations médicales (RAMQ), le coût des médicaments (RAMQ), des tests médicaux (RAMQ) ainsi que des procédures médicales (RAMQ) pour le traitement de la tyrosinémie de type I. Ces coûts ont été catégorisés comme étant soit des coûts d'hospitalisation, de services médicaux ou reliés aux médicaments.

Actualisation des coûts des soins de santé

Puisque l'étude se déroule sur une longue période de temps, il est essentiel d'actualiser les coûts associés aux soins de santé afin de pouvoir effectuer des comparaisons entre les sous-groupes qui ont été suivis à des moments différents. Le fait de présenter des coûts actualisés rend la comparaison plus juste puisque celle-ci est effectuée selon une même base de référence. L'écart entre les sous-groupes de l'étude est encore plus marqué suite à l'actualisation. De fait, les coûts engendrés par les patients appartenant au groupe historique et au groupe traitement tardif au début de la période de l'étude sont rapportés en valeur actuelle.

Les coûts hospitaliers et des services médicaux ont été actualisés à un taux de 5 % alors que les coûts des médicaments ont été actualisés à un taux de 3 % par rapport à l'année 2008. Puisque les coûts associés aux services hospitaliers et médicaux ont connu une augmentation plus importante au cours des années, un taux de 5 % a été sélectionné à partir de diverses simulations financières et après consultation d'une économiste de la santé de l'AÉTMIS, Madame Carole St-Hilaire. Un taux standard de 3 % a été appliqué aux coûts des médicaments. Ce taux est notamment recommandé selon les lignes directrices portant sur la rédaction d'évaluations économiques qui ont été émises par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).^[45]

4.5 *Durée de suivi*

La date d'entrée dans la cohorte a été définie comme étant 15 jours après la date de naissance. Les patients ont été suivis jusqu'au premier des deux événements suivants : le décès ou le 1er janvier 2009.

Il est à noter que les résultats des analyses ont été ajustés pour tenir compte de la durée de suivi. De fait, comme le nombre de patients par sous-groupe diffère et que chaque patient est suivi durant des périodes de temps différentes, nous avons eu recours à un ratio permettant d'exprimer les résultats par unité de temps, soit par année-patient de suivi. À titre d'exemple, le nombre total d'hospitalisations a été divisé par la durée totale de suivi en années afin d'obtenir un nombre d'hospitalisations par année-patient. Ceci a permis de rendre les trois sous-groupes comparables aux fins des analyses statistiques.

5 ANALYSES STATISTIQUES

Estimation des coûts

L'analyse tient compte de l'effet de la mortalité sur les coûts. De fait, les coûts sont exprimés en fonction de la durée réelle du suivi pour chaque patient. Les coûts ont été catégorisés comme étant soit des coûts d'hospitalisation, de services médicaux ou reliés aux médicaments.

Les **coûts reliés aux hospitalisations** ont été évalués pour chacun des sous-groupes, tant pour les hospitalisations générales que pour les hospitalisations reliées aux greffes hépatiques. Les coûts réels (non actualisés) reflètent ce qu'il en coûtait pour une hospitalisation à la période de l'étude au cours de laquelle celle-ci a eu lieu. Tous les coûts d'hospitalisation présentés ont été calculés en utilisant les tarifs journaliers d'hospitalisation ou *per diem* pour le CHU Sainte-Justine. Nous avons établi la distinction entre le tarif en soins standards et le tarif en soins intensifs afin de bien prendre en compte ces différences au niveau des coûts. L'analyse spécifique aux coûts des hospitalisations a été effectuée pour chacune des années fiscales de la période de l'étude. Il est à noter que pour les hospitalisations dont la durée s'échelonnait sur deux années fiscales subséquentes, le nombre de jours a été assigné à chacune de ces années de façon à ce que les coûts soient établis pour l'année réelle au cours de laquelle ils ont été engendrés. Le coût d'une hospitalisation est donc obtenu par le produit du nombre de jours d'hospitalisation et du tarif journalier associé à cette hospitalisation.

Les **coûts des services médicaux** ont été évalués de façon globale (pour l'ensemble des services) et de façon spécifique pour les services médicaux reliés aux greffes hépatiques. Il est à noter que la moyenne et la médiane ont été calculées par patient et non par service médical. De fait, il est plus informatif d'obtenir un coût par patient que par service médical étant donné la grande diversité de ces services (acte médical, consultation, etc.).

Chaque service médical a un coût associé. Ainsi, la RAMQ fournit la variable « montant facturé » qui indique le montant qui a été réclamé par un professionnel afin de poser un acte médical. La somme de l'ensemble des actes posés a été effectuée pour chaque

patient. Ensuite, une somme globale de ces coûts a été effectuée pour chacun des trois sous-groupes.

L'analyse des *coûts des services pharmaceutiques* a été effectuée pour chacune des années de la période ciblée, soit de 1997 à 2008. Afin d'évaluer ces coûts, tous les patients qui ont été couverts par le programme d'assurance médicaments de la RAMQ durant au moins un mois ont été inclus. De plus, la durée de suivi a été recalculée pour chacun des sous-groupes puisque la couverture par le régime d'assurance public n'était pas continue pour tous les patients. Nous avons donc tenu compte des périodes d'interruptions durant lesquelles les patients ont bénéficié d'une assurance privée.

Il est à noter que les résultats des analyses ont été ajustés afin de tenir compte de la durée de suivi. De fait, comme le nombre de patients par sous-groupe diffère et que chaque patient est suivi pour une période de temps différente, nous avons eu recours à un ratio permettant d'exprimer les résultats par unité de temps, soit par année-patient de suivi. À titre d'exemple, le nombre total d'hospitalisations a été divisé par la durée totale de suivi en années afin d'obtenir un nombre d'hospitalisations par année-patient. Ceci a permis de rendre les trois sous-groupes comparables aux fins des analyses statistiques.

Les coûts par année-patient ont été établis à partir des coûts actualisés par rapport à l'année 2008. L'actualisation des coûts a permis de rassembler toutes les années fiscales afin de fournir la plus grande puissance statistique possible. L'échantillon serait trop petit pour effectuer une stratification par année. Puisque l'étude se déroule sur une longue période de temps, il est essentiel d'actualiser les coûts reliés aux soins de santé afin de pouvoir effectuer des comparaisons entre les sous-groupes qui ont été suivis à des moments différents.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à partir du logiciel SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis). Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme étant significative. Les comparaisons statistiques qui portaient sur des variables catégorielles (sexe, nombre de patients greffés

et nombre de patients avec crises neurologiques) ont été effectuées à partir du test du Khi-deux de Pearson. Pour les variables pour lesquelles au moins une cellule du tableau de fréquence contenait moins de cinq observations (nombre de décès et nombre de patients avec crises neurologiques), le test exact de Fisher a été choisi.

Pour les analyses statistiques reliées aux coûts, la méthode bootstrap (avec 10 000 répétitions) a été appliquée. Cette méthode permet de prendre en compte les valeurs extrêmes qui étaient présentes dans notre échantillon. De fait, ces coûts sont cumulatifs et certains patients de la cohorte ont consommé des ressources en santé considérables (hospitalisations de longue durée ou en soins intensifs, greffe hépatique, etc.) comparativement aux autres patients dont la maladie était bien contrôlée.

Nous avons eu recours à des tests non paramétriques afin d'analyser les variables continues (autres que les coûts) puisque celles-ci ne suivaient pas une distribution normale. Les comparaisons statistiques impliquant les trois sous-groupes de l'étude ont été effectuées à partir du test basé sur les rangs de Kruskal-Wallis alors que les comparaisons impliquant deux sous-groupes de l'étude ont été effectuées à partir du test basé sur les rangs de Wilcoxon Mann-Whitney.

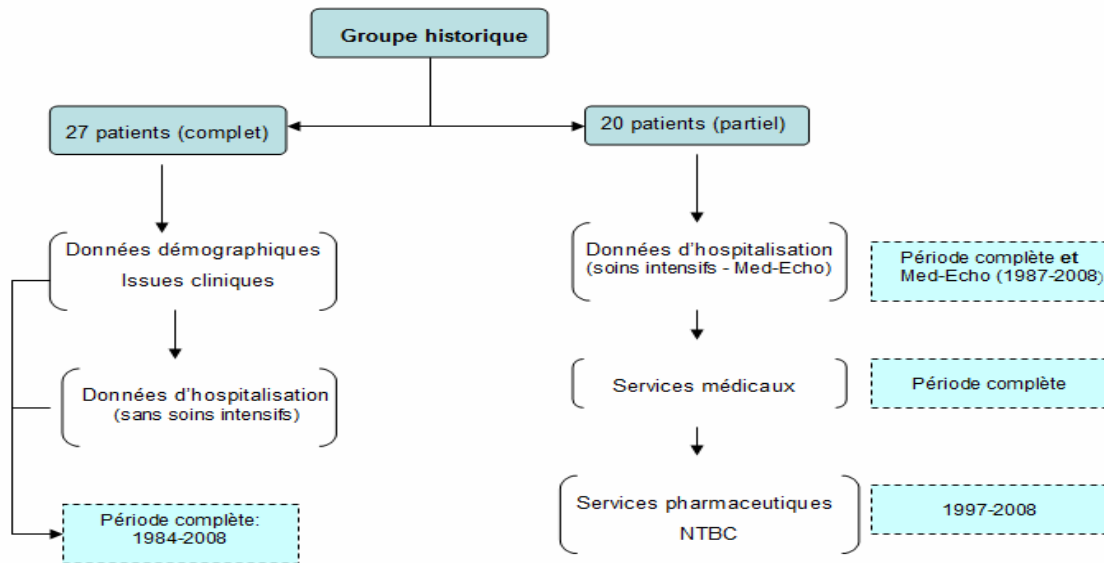
Puisque l'avènement de traitements aussi efficaces que la transplantation hépatique et le NTBC ont freiné l'évolution et les manifestations associées à la tyrosinémie, la sévérité de la maladie n'est pas connue pour les patients des sous-groupes traitement tardif et traitement précoce. De fait, tous les enfants subissent un dépistage néonatal et le traitement par le NTBC est initié d'emblée depuis 1997. Les différences au niveau de la sévérité de la maladie ne sont observables que chez les patients appartenant au sous-groupe historique. De fait, les manifestations de la maladie (ex. décès, crises neurologiques, etc.) ont eu lieu chez ces patients. Il n'est donc pas possible de classifier l'ensemble des patients selon la sévérité de leur maladie et ainsi de faire des ajustements en fonction de ce critère.

6 RÉSULTATS

Puisque les données que nous avons analysées proviennent de différentes sources d'information, les résultats sont présentés dans la section suivante par catégorie afin d'en faciliter la compréhension.

Au total, 97 patients ont été suivis pour la période complète de l'étude (1984 à 2008) dont 27 patients appartenant au sous-groupe historique, 29 patients appartenant au sous-groupe traitement tardif et 41 patients appartenant au sous-groupe traitement précoce. Aucun patient n'a été exclu et aucun patient n'a été perdu en cours de suivi.

Il est à noter que le groupe historique comporte 27 patients. Cependant, il n'a pas été possible de faire la demande des renseignements à la RAMQ pour 7 de ces patients puisque leur numéro d'assurance maladie était manquant. De plus, puisque ces patients sont décédés avant 1987, il n'y aurait eu aucune donnée disponible tant pour les séjours hospitaliers (fichier Med-Echo) que pour les services pharmaceutiques. Ainsi, seules les analyses portant sur les données démographiques, les issues cliniques ainsi que les données sur les hospitalisations (excluant l'information spécifique aux soins intensifs) ont été effectuées pour le groupe historique complet (n=27 patients). De fait, ces analyses sont basées sur les données complémentaires qui ont été fournies par le Groupe d'étude québécois sur le NTBC. La figure 2 présente les différentes catégories d'analyses selon que celles-ci aient été effectuées pour le groupe historique complet (n=27 patients) ou pour le groupe historique partiel (n=20 patients) afin d'être en mesure de bien interpréter les différents résultats présentés dans la présente section.

Figure 2. Analyses effectuées pour le groupe historique complet et partiel

Les sources de données disponibles sont les mêmes pour chacun des sous-groupes. Les données liées aux hospitalisations, aux services médicaux et aux services pharmaceutiques ont été fournies par la RAMQ (fichier *Med-Echo*, fichier des services médicaux et fichier des médicaments). Les données sur les issues cliniques (décès, greffes hépatiques et crises neurologiques) ont été fournies par les cliniciens. L'information sur les décès a été confirmée à l'aide du fichier des données socio-démographiques de la RAMQ. L'information concernant les greffes hépatiques a été confirmée à partir du fichier *Med-Echo* et du fichier des services médicaux. Puisque le NTBC est distribué par le CHU Sainte-Justine, nous avons eu recours à la banque de données du département de pharmacie. L'information sur les médicaments administrés lors des hospitalisations liées aux greffes hépatiques a également été collectée via cette banque de données locale. L'information sur les produits sanguins provient de la banque de données et des archives de la banque de sang du CHU Sainte-Justine.

6.1 Durées de suivi

Les données sur les hospitalisations sont tirées du fichier des séjours hospitaliers provenant de la banque de données Med-Echo. Ces données sont disponibles à partir du

1er avril 1987 et la durée de suivi présentée au tableau III a été calculée à partir de cette date.

Tableau III. Durée de suivi (en années) des patients selon les trois sous-groupes :

Source Med-Echo (à partir du 1er avril 1987)

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)
Durée de suivi (en années) - à partir du 1^{er} avril 1987			
Totale	324,3	412,2	252,7
Moyenne (écart-type)	16,2 (6,8)	14,2 (3,5)	6,2 (3,3)
Médiane	17,8	13,6	7,4

Puisque des données complémentaires sur les hospitalisations ayant eu lieu entre 1984 et le 1er avril 1987 ont été fournies par le *Groupe d'étude québécois sur le NTBC*, la durée de suivi a été recalculée pour toute la période de l'étude (1984 au 1er janvier 2009) et est présentée au tableau IV.

Tableau IV. Durée de suivi (en années) des patients selon les trois sous-groupes :

Source Groupe d'étude québécois sur le NTBC (à partir de 1984)

	Groupe historique (n=27)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)
Durée de suivi (en années) – toute la période de l'étude			
Totale	337,9	429,5	252,7
Moyenne (écart-type)	12,5 (9,1)	14,8 (5,4)	6,2 (3,3)
Médiane	16,3	13,6	7,4

6.2 Données démographiques et cliniques

Le tableau V présente les données démographiques et cliniques pour chacun des trois sous-groupes de l'ensemble de la cohorte. Les caractéristiques démographiques sont les suivantes : le sexe, l'âge au 1er janvier 2009 (en excluant les décès), le nombre de décès et l'âge au décès.

Puisqu'il s'agit d'une analyse de type coûts-conséquences, certaines issues cliniques ont été analysées. De fait, ces conséquences cliniques sont en lien direct avec la consommation de ressources de soins de santé et font partie intégrante de l'évaluation économique. Les issues cliniques ciblées sont les décès, les transplantations hépatiques ainsi que les crises neurologiques.

Tableau V. Données démographiques et cliniques des sujets dans trois sous-groupes

	Groupe Historique (n=27)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p
Sexe - % (n)				
Féminin	48% (13)	38% (11)	41% (17)	0,7346*
Masculin	52% (14)	62% (18)	59% (24)	
Âge - au 1^{er} janvier 2009⁺	(n=17)	(n=27)	(n=41)	
En année - moyenne (écart-type)	19,2 (2,8)	15,4 (5,2)	6,2 (3,3)	<0,0001**
Décès				
Nombre de décès - % (n)	37,0% (10)	6,9% (2)	0	<0,0001***
Âge au décès (en année)				
Moyenne (écart-type)	1,3 (0,8)	8,1 (0,9)	-	
Médiane	1,1	8,1	-	
Greffes hépatiques				
Nombre de patients greffés - % (n)	70,4% (19)	27,6% (8)	0	<0,0001***
Nombre total de greffes	20	10	----	
Âge (en années) lors de la greffe				
Moyenne (écart-type)	2,0 (1,5)	7,1 (4,5)		0,0006****
Médiane	2,0	6,1		
Crises neurologiques			0	
Nombre de patients avec crises neurologiques - % (n)	51,9 % (14)	20,7 % (6)	0	<0,0001***
Nombre total de crises neurologiques	51	17	0	
Moyenne (écart-type)	3,6 (2,6)	2,8 (3,3)	----	
Médiane	3	1,0	----	

+En excluant les décès

*Test du khi-deux

**Test de Kruskal-Wallis

***Test exact de Fisher

****Test de Wilcoxon Mann-Whitney

Note : Pour la comparaison du groupe historique et du groupe traitement tardif, les valeurs p sont les suivantes : 0,0086*** pour les décès; 0,0014* pour le nombre de patients greffés; 0,0006 pour l'âge lors de la greffe**** et 0,0150* pour les crises neurologiques.

Il est à noter que tous les patients du sous-groupe historique qui n'ont pas subi de greffe hépatique (n=8) sont décédés alors que seulement deux des patients de ce groupe qui ont eu ce traitement sont décédés. En ce qui concerne les crises neurologiques, la moyenne et la médiane ont été calculées uniquement pour les patients qui ont eu au moins un événement (n=14 pour le sous-groupe historique et n=6 pour le sous-groupe traitement tardif). Toutes les crises neurologiques (à l'exception d'une crise dans le groupe traitement tardif) ont eu lieu avant le début du traitement qui est défini soit par la date de la première greffe hépatique pour le groupe historique, soit par la date de la première dose de NTBC pour le groupe traitement tardif.

6.3 Données de pharmacie sur l'utilisation du NTBC

Avant de présenter les résultats de cette section, il est d'abord important de connaître la distinction entre le groupe traitement précoce et le groupe traitement tardif. Bien que la limite ait été établie à 4 semaines de vie afin de départager ces deux sous-groupes, il y a une différence marquée au niveau du délai avant l'introduction de la première dose de NTBC (voir tableau VI) et ceci aura certainement un impact au niveau des issues cliniques.

Tableau VI. Délai avant l'introduction du NTBC

	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)
Délai entre la naissance et la première dose de NTBC	(années)	(jours)
Moyenne (écart-type)	3,1 (4,8)	13 (4)
Médiane	1,1	13

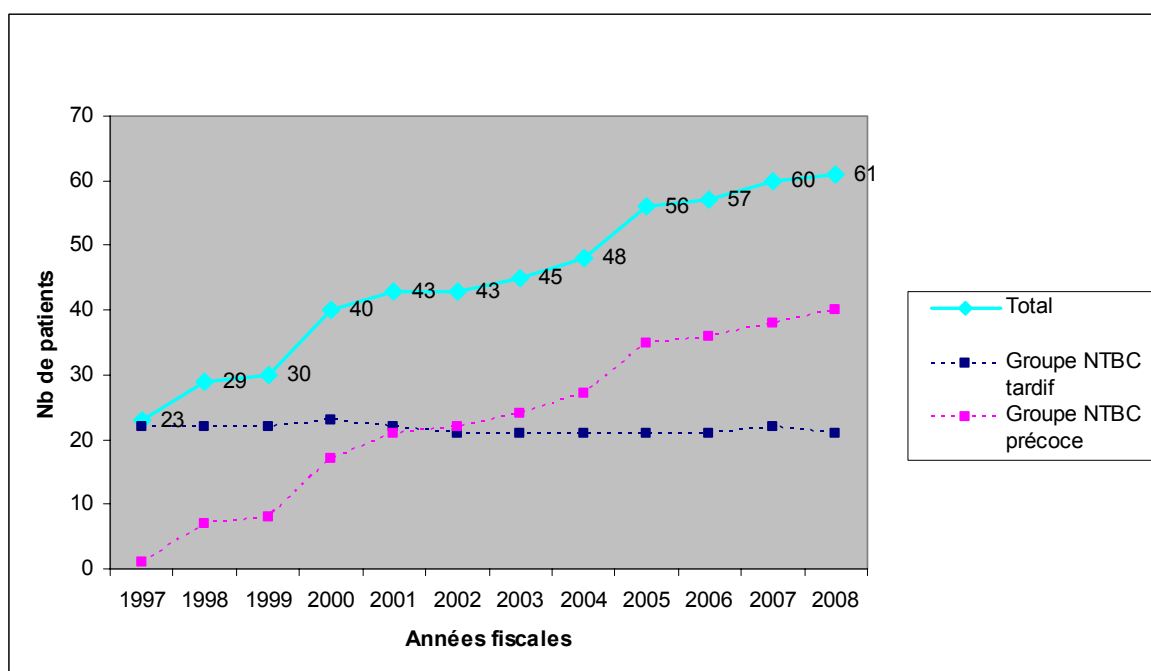
Les résultats finaux de cette section de l'évaluation économique sont les coûts annuels par patient qui sont représentés par les prescriptions de NTBC. Afin de pouvoir interpréter correctement les coûts annuels totaux pour l'ensemble de la cohorte, il convient de connaître le nombre de patients qui ont été traités par année fiscale et les prix des capsules pour ces années.

Le tableau VII et la figure 3 illustrent l'évolution de la cohorte de patients traités par le NTBC. En 1997, l'introduction de ce médicament était récente et c'est pourquoi la grande majorité des patients ont reçu leur première dose après 4 semaines de vie. Par conséquent, ces derniers ont été classifiés dans le groupe traitement tardif. Il est à noter que plusieurs patients appartenant au groupe historique (nés entre 1984 et 1994) avaient déjà subi une transplantation hépatique et n'ont donc jamais reçu de NTBC. À partir de 1997, l'ajout de patients dans le groupe traité avant 4 semaines de vie (groupe traitement précoce) reflète les nouveaux diagnostics de tyrosinémie de type I suite au dépistage néonatal. Trois patients appartenant au groupe traité tardivement ont dû subir une transplantation hépatique au cours de cette période et ont donc cessé de recevoir le NTBC. En 2000, on note l'ajout d'un nouveau patient ayant reçu le NTBC tardivement. Ceci s'explique par le fait que le dépistage systématique n'est pas effectué dans les autres provinces canadiennes ni dans d'autres régions du monde.

Tableau VII. Nombre de patients traités par le NTBC selon différents types de traitement (tardif vs. précoce) entre 1997 et 2008

Année fiscale	Nombre total de patients	Nombre de patients Groupe traitement précoce	Nombre de patients Groupe traitement tardif
1997	23	1	22
1998	29	7	22
1999	30	8	22
2000	40	17	23
2001	43	21	22
2002	43	22	21
2003	45	24	21
2004	48	27	21
2005	56	35	21
2006	57	36	21
2007	60	38	22
2008	61	40	21

Figure 3. Nombre de patients traités par le NTBC selon différents types de traitement (tardif vs. précoce) entre 1997 et 2008



Comme la plupart des médicaments utilisés dans le traitement des maladies orphelines, les capsules de NTBC ont un coût élevé. Le tableau VIII illustre la variation du prix des capsules selon la teneur (10 mg, 5 mg et 2 mg) entre 1997 et 2008. Ces prix reflètent les prix d'acquisition et sont exprimés en dollars canadiens.

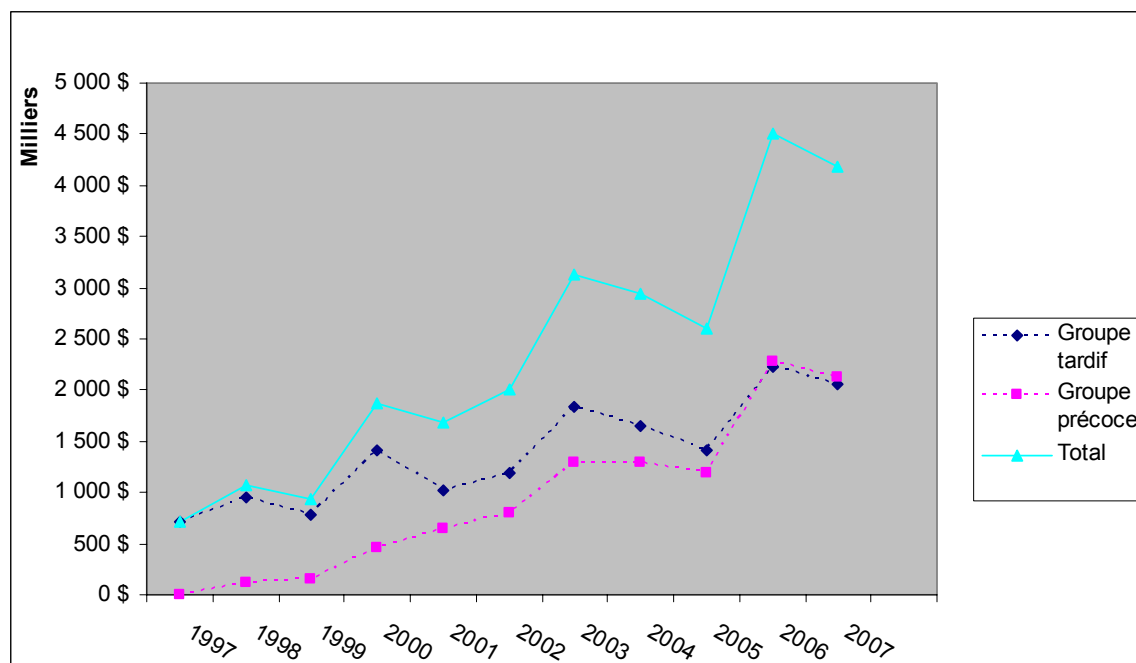
Tableau VIII. Variation du prix des capsules de NTBC entre 1997 et 2008

Année fiscale	10 mg	5 mg	2 mg
1997	44,91 \$	24,44 \$	11,29 \$
1998	48,11 \$	26,18 \$	12,09 \$
1999	48,20 \$	26,23 \$	12,11 \$
2000	48,18 \$	26,22 \$	12,11 \$
2001	50,23 \$	27,34 \$	12,62 \$
2002	57,06 \$	31,05 \$	14,34 \$
2003	61,72 \$	33,57 \$	15,35 \$
2004	62,14 \$	33,82 \$	15,61 \$
2005	57,84 \$	31,48 \$	14,54 \$
2006	65,13 \$	38,06 \$	13,13 \$
2007	75,03 \$	39,84 \$	18,39 \$
2008	74,42 \$	39,51 \$	18,24 \$

On constate qu'à deux reprises au cours de cette période, soit en 2005 et en 2008, le prix de toutes les teneurs des capsules a diminué. Ces diminutions de prix sont liées à la fluctuation du taux de change. De fait, il y a eu une augmentation constante au fil des années si l'on considère le prix du fabricant qui est exprimé en devises américaines pour ce médicament qui est dispensé via le Programme d'accès spécial.

Le tableau A-VI (voir annexe VI) et la figure 4 présentent les coûts annuels totaux du NTBC pour les deux groupes traités. Ces résultats doivent être interprétés en fonction d'une part, du nombre de patients traités par le NTBC chaque année et, d'autre part, des variations du prix des capsules au cours des années.

Figure 4. Coûts annuels totaux du NTBC pour les deux groupes traités



Une augmentation relativement constante des coûts annuels du NTBC est notée pour le groupe traitement précoce. Cependant, une diminution de ce coût annuel est observée en 2005 en raison d'une diminution du prix d'acquisition des capsules. Pour le groupe traitement tardif, cette diminution de coût est également observée pour l'année 2005. Il est à noter que d'autres diminutions des coûts annuels sont attribuables à des greffes hépatiques qui ont conduit à l'arrêt du NTBC chez certains patients.

Les coûts annuels du NTBC moyens et médians par patient ont été calculés à partir des coûts annuels totaux et du nombre de patients pour chacune des années fiscales. Tel qu'indiqué au tableau A-VII (voir annexe VI), on constate que le coût moyen est passé de 31 330 \$ en 1997 à 69 623 \$ en 2007. Quant au coût médian, il est passé de 25 726 \$ en 1997 à 66 913 \$ en 2007. Ces augmentations s'expliquent d'une part par l'augmentation du prix des capsules, mais également par la croissance des enfants suivis puisque la dose de NTBC est calculée en fonction du poids (mg par kg). On constate cependant qu'en 2007, les coûts annuels moyen et médian ont diminué. Ceci est relié à l'entrée de nouveaux patients dans la cohorte qui ont reçu un diagnostic de tyrosinémie à la naissance. De fait, ces patients reçoivent une dose initiale qui augmentera au cours des années à venir.

Les analyses présentées aux tableaux IX et X ont été effectuées à partir des prix actualisés des capsules de NTBC.

Tableau IX. Coûts annuels totaux actualisés* du NTBC pour les deux groupes traités

Année fiscale	Coûts totaux	Coûts pour le groupe traitement tardif	Coûts pour le groupe traitement précoce
1997	997 512 \$	988 587 \$	8 925 \$
1998	1 438 906 \$	1 283 971 \$	154 935 \$
1999	1 219 601 \$	1 022 184 \$	197 416 \$
2000	2 363 929 \$	1 784 264 \$	579 665 \$
2001	2 060 605 \$	1 260 973 \$	799 632 \$
2002	2 386 684 \$	1 431 085 \$	955 598 \$
2003	3 604 515 \$	2 114 354 \$	1 490 162 \$
2004	3 396 209 \$	1 854 959 \$	1 541 250 \$
2005	2 843 397 \$	1 549 466 \$	1 293 931 \$
2006	4 562 075 \$	2 259 259 \$	2 302 817 \$
2007	4 302 729 \$	2 114 868 \$	2 187 861 \$

*Actualisation à un taux annuel de 3% par rapport à l'année 2008.

Tableau X. Coûts annuels moyens et médians actualisés* du NTBC par patient

Année fiscale	Coût moyen par patient (écart-type)	Coût médian par patient
1997	43 370 \$ (23 773)	35 611 \$
1998	49 617 \$ (25 686)	44 080 \$
1999	40 653 \$ (17 998)	34 673 \$
2000	59 098 \$ (33 255)	55 628 \$
2001	47 921 \$ (20 598)	40 519 \$
2002	59 667 \$ (23 320)	55 217 \$
2003	80 100 \$ (35 057)	67 870 \$
2004	70 754 \$ (32 327)	61 700 \$
2005	52 656 \$ (28 662)	46 136 \$
2006	84 483 \$ (31 766)	83 050 \$
2007	71 712 \$ (31 525)	68 920 \$

*Actualisation à un taux annuel de 3% par rapport à l'année 2008.

Coûts du NTBC par année-patient

Enfin, une analyse a été effectuée afin d'exprimer les coûts du NTBC en année-patient pour les deux groupes traités. Ces coûts non actualisés et actualisés sont présentés aux tableaux A-VIII (voir annexe VI) et XI, respectivement. Ces résultats ont été obtenus en divisant le coût total du NTBC (pour l'ensemble des années) par la durée totale du suivi pour chaque groupe.

Tableau XI. Coûts actualisés du NTBC par année-patient

	Groupe traitement tardif	Groupe traitement précoce
Coût total actualisé*	18 984 715 \$	13 007 067 \$
Durée totale du suivi (années)	283,5	252,6
Coût par année-patient	66 965 \$	51 493 \$

*Actualisation à un taux annuel de 3% par rapport à l'année 2008

6.4 Coûts des médicaments reliés aux greffes hépatiques

Selon les résultats de cette analyse, le coût total des médicaments administrés lors d'un séjour hospitalier pour une greffe hépatique se situe entre 1 736 \$ (en 1988) et 2 539 \$ (en 2007) chez les patients de la cohorte qui ont subi ce traitement. Le coût moyen et le coût médian sont présentés pour les deux sous-groupes au tableau XII.

Tableau XII. Coûts des médicaments administrés durant les séjours hospitaliers pour des greffes hépatiques

	Groupe historique (n=19 patients et 20 greffes)	Groupe traitement tardif (n=8 patients et 10 greffes)
Période des greffes	1988 à 1996	1994 à 2007
Moyenne (écart-type)	2 201 \$ (239 \$)	2 333 \$ (644 \$)
Médiane	2 297 \$	2 515 \$

L'un des facteurs importants qui influence le prix des médicaments est la durée du séjour hospitalier. Selon le protocole de 2001 du programme de transplantation hépatique du CHU Sainte-Justine, l'immunosuppression initiale incluait le tacrolimus et la méthylprednisolone. La cyclosporine et l'azathioprine représentaient également des alternatives au tacrolimus. Le mofétilmycophénolate et le sirolimus étaient réservés au traitement du rejet. Ce protocole décrit l'utilisation de plusieurs autres médicaments, notamment pour la phase opératoire ainsi que pour la prophylaxie des infections et des thromboses.^[38] Pour tous les dossiers pharmacologiques analysés, les patients avaient reçu le tacrolimus et la méthylprednisolone.

6.5 Coûts des produits sanguins et de leurs dérivés

Le tableau A-IX (voir annexe VI) montre des écarts importants au niveau du coût des produits sanguins entre les patients et c'est pourquoi la médiane représente un indicateur intéressant. L'écart-type est cependant moins marqué pour ce qui est de l'immunoglobuline anti-CMV. Ceci s'explique par le fait que même si la dose est déterminée en fonction du poids, les fioles (0,5 g ou 2,5 g) sont disponibles en format uniservice et que la quantité résiduelle n'est pas réutilisable.

Le coût des produits sanguins est plus élevé pour les patients du groupe traitement tardif que pour ceux du groupe historique (voir tableau XIII). Ceci peut s'expliquer par l'augmentation du prix des médicaments puisque ces transplantations hépatiques ont été effectuées au cours de périodes de temps différentes. Cependant, le principal facteur est relié au délai entre la naissance et le recours à la transplantation hépatique. Comme les patients faisant partie du groupe traitement tardif ont reçu leur première greffe en

moyenne 7 ans après la naissance comparativement à seulement 2 ans pour ceux faisant partie du groupe historique, les quantités de médicaments qui sont administrées en fonction du poids étaient plus élevées.

Tableau XIII. Coût total des produits sanguins et de leurs dérivés administrés pour des greffes hépatiques

	Groupe historique (n=18 patients et 19 greffes)	Groupe traitement tardif (n=8 patients et 10 greffes)
Période des greffes	1988 à 1996	1994 à 2007
Moyenne (écart-type)	4 346 \$ (2 975 \$)	8 617 \$ (10 117 \$)
Médiane	4 602 \$	5 689 \$

6.6 Données sur les hospitalisations et les coûts associés

Analyse des codes diagnostiques

À partir du fichier des séjours hospitaliers, une analyse des codes diagnostiques primaires et secondaires (CIM-9 et CIM-10) a été effectuée. Cette analyse incluait un total de 505 hospitalisations. Pour les diagnostics primaires, les codes les plus fréquents étaient les suivants : 2702 (tyrosinémie) pour 37,8% des hospitalisations (n=191), 9968 (complications de transplantation d'organe) pour 3,6% des hospitalisations (n=18) et V427 (foie remplacé par transplantation) pour 3,2% des hospitalisations (n=16). Chacun des autres codes diagnostiques primaires représentait moins de 2% de l'ensemble des hospitalisations. Pour les diagnostics secondaires, les codes les plus fréquents étaient les suivants : 2702 (tyrosinémie) pour 11,8% des hospitalisations (n=154), V427 (foie remplacé par transplantation) pour 5,8% des hospitalisations (n=76) et 5715 (cirrhose du foie, sans mention d'alcool) pour 2% des hospitalisations (n=26). Chacun des autres codes diagnostiques secondaires représentait moins de 2% de l'ensemble des hospitalisations.

Données descriptives d'hospitalisation

Les données descriptives reliées aux hospitalisations (nombre d'hospitalisations, nombre de jours d'hospitalisation et durée de séjour) sont présentées aux tableaux XVI et A-X (voir annexe VI). Il est à noter que le nombre de jours d'hospitalisation fait référence à l'ensemble du séjour, soit les journées en soins standards et les journées en unité de soins intensifs. Lorsqu'il est question uniquement des journées en soins intensifs, cette mention est toujours indiquée.

Le tableau XIV indique que le traitement par le NTBC est associé à une réduction significative du nombre d'hospitalisations ainsi que de la durée des séjours hospitaliers. L'impact est plus marqué lorsque ce médicament est introduit tôt dans le cours de la maladie. Ainsi, le nombre d'hospitalisations par année-patient est passé de 0,76 pour le groupe historique à 0,53 pour le groupe traitement tardif et à 0,16 pour le groupe traitement précoce. Ceci signifie qu'au cours de la période du suivi, le risque d'être hospitalisé était de 76% pour un patient appartenant au groupe historique comparativement à seulement 16% pour un patient appartenant au groupe traitement précoce. Il y a également une diminution marquée du nombre de jours d'hospitalisation par année-patient qui est de 7,2 jours pour le groupe historique, 3,9 jours pour le groupe traitement tardif et seulement 0,4 jour pour le groupe traitement précoce. Une réduction significative de la durée de séjour par hospitalisation a également été observée entre ces trois groupes.

Tableau XIV. Données descriptives des hospitalisations en pédiatrie générale
(source : Med-Echo)

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p*
Nombre d'hospitalisations				
Nombre total	248	217	40	
Moyenne (écart-type)	12,4 (5,1)	7,5 (6,3)	1,0 (1,2)	
Médiane	12	6	1	
Hospitalisation par année-patient	0,76	0,53	0,16	<0,0001
Nombre de jours d'hospitalisation				
Nombre total	2 346	1 608	105	
Moyenne (écart-type)	117 (67)	55 (82)	3 (4)	
Médiane	98	24	1	
Nombre de jours d'hospitalisation par année-patient	7,2	3,9	0,4	<0,0001
Durée de séjour par hospitalisation				
Moyenne (écart-type)	10,2 (6,8)	6,5 (4,6)	2,9 (4,3)	<0,0001
Médiane	8,3	4,8	1,6	
Nombre d'hospitalisations en <u>soins intensifs</u> (s.i.)				
Nombre total	16	17	1	
Moyenne (écart-type)	0,8 (1,1)	0,6 (0,7)	----	
Médiane	0,5	0	----	
Hospitalisation en s.i. par année- patient	0,05	0,04	0,004	<0,0001
Nombre de jours d'hospitalisation en <u>soins intensifs</u>				
Nombre total	180	224	7	
Moyenne (écart-type)	9 (16)	8 (22)	0,2 (1,1)	
Médiane	1	0	0	
Nombre de jours d'hospitalisation en s.i. par année-patient	0,5	0,5	0,03	<0,0001

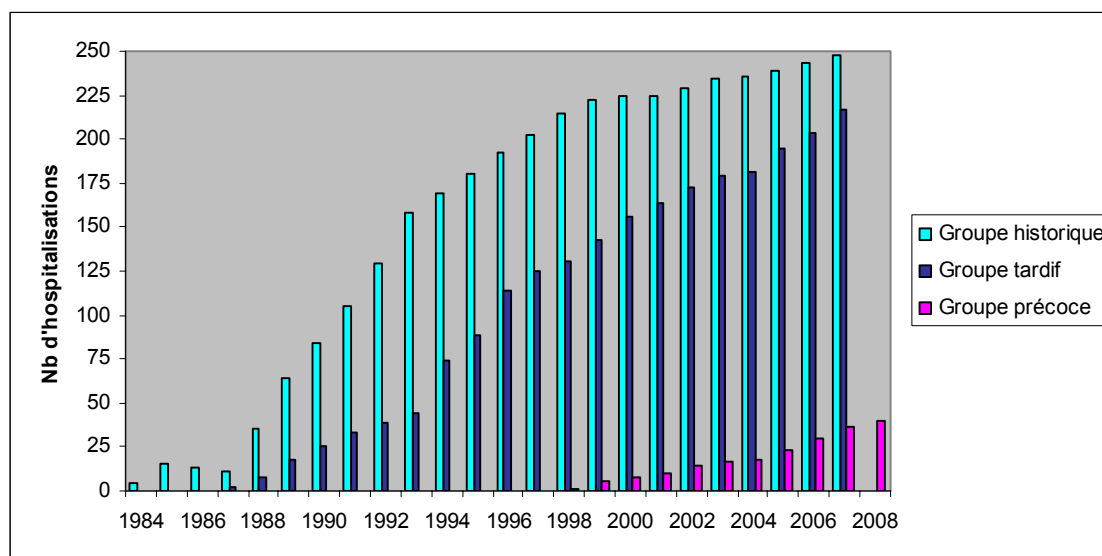
Légende :

s.i. = soins intensifs

* Test de Kruskal-Wallis

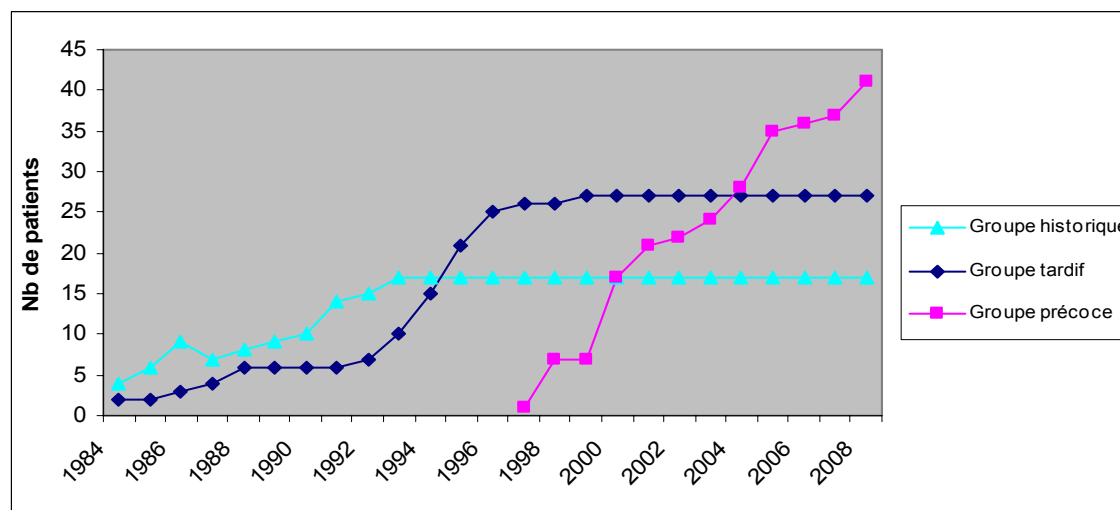
Il est également intéressant de regarder de quelle façon le nombre d'hospitalisations total pour chacun des sous-groupes de la cohorte est réparti au cours des années (voir figure 5).

Figure 5. Fréquences cumulatives des hospitalisations dans trois sous-groupes



Afin d'analyser ces données correctement, il convient de garder en tête les variations du nombre de patients par sous-groupe au cours de cette même période (voir figure 6).

Figure 6. Nombre de patients par sous-groupe entre 1984 et 2008



En ce qui concerne les hospitalisations liées aux greffes hépatiques, la durée de suivi a été recalculée. Cette durée est différente de celle des données portant sur les hospitalisations en pédiatrie générale puisque seulement certains patients du groupe historique et du groupe traitement tardif ont subi une greffe hépatique (n=19 pour le

groupe historique et n=8 pour le groupe traitement tardif). On constate au tableau XV que le nombre de jours d'hospitalisation reliés aux greffes par année-patient est significativement moindre pour le groupe traitement tardif que pour le groupe historique (1,9 jours pour le groupe traitement tardif comparativement à 2,5 jours pour le groupe historique). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les patients du groupe historique avaient développé davantage de complications hépatiques (présence de nodules hépatiques, cirrhose du foie, etc.) au moment de la greffe. En effet, seuls les patients avec une symptomatologie grave étaient candidats à la transplantation hépatique. Chez les patients appartenant au groupe traitement tardif, la greffe était effectuée suite à un échec au traitement par le NTBC. On peut donc supposer que l'administration de ce médicament a ralenti le développement de complications hépatiques. Il faut cependant garder en tête que la réduction du nombre de jours d'hospitalisation observée pourrait être due à une amélioration des pratiques médicales puisque les greffes ont été réalisées au cours de périodes de temps différentes, soit entre 1988 et 1996 pour le groupe historique comparativement à entre 1994 et 2007 pour le groupe traitement tardif. Il n'y a pas eu de différence significative quant au nombre de jours d'hospitalisation en soins intensifs par année-patient pour ce qui est des greffes hépatiques.

Tableau XV. Données descriptives des hospitalisations liées aux greffes hépatiques (source : Med-Echo)

	Groupe historique (n=19)	Groupe traitement tardif (n=8)	valeur p*
Durée de suivi (en année) À partir du 1 ^{er} avril 1987	322,8	104,8	
Nombre de jours d'hospitalisation			
Nombre total	813	203,0	
Moyenne (écart-type)	42,8 (23,0)	25,4 (14,8)	
Médiane	40,0	22,5	
Nombre de jours d'hospitalisation par année-patient	2,5	1,9	0,0359
Nombre de jours d'hospitalisation soins intensifs (s.i.)			
Nombre total	147	40	
Moyenne (écart-type)	7,7 (11,9)	5,0 (4,2)	
Médiane	0	4,5	
Nombre de jours d'hospitalisation aux s.i. par année-patient	0,5	0,4	0,1131

* Test de Wilcoxon Mann-Whitney

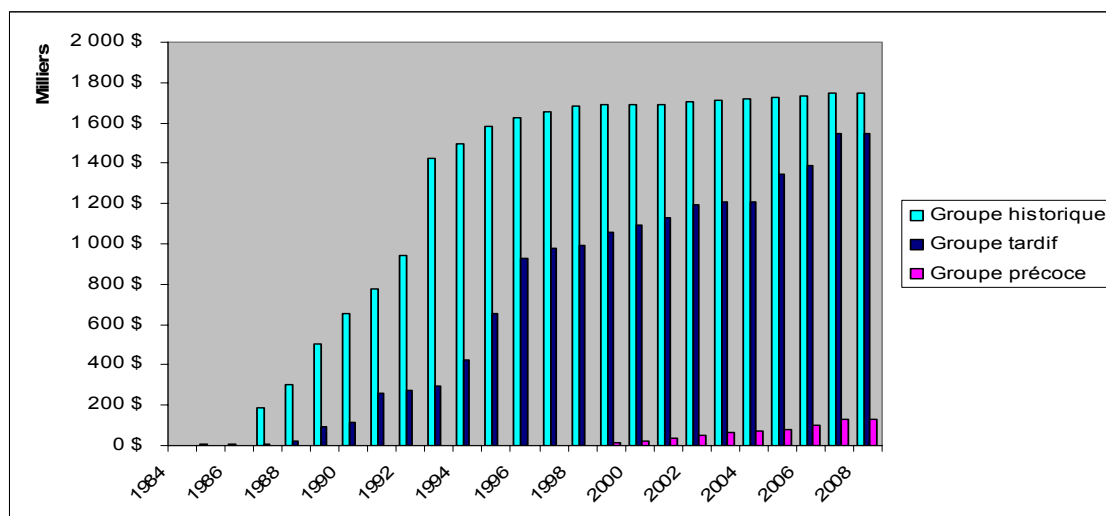
Coûts reliés aux hospitalisations

À partir du nombre d'hospitalisations, les coûts ont été évalués pour chacun des sous-groupes tant pour les hospitalisations en pédiatrie générale que pour les hospitalisations reliées aux greffes hépatiques. Pour les hospitalisations en pédiatrie générale, les coûts réels (non actualisés) sont présentés au tableau A-XI (voir annexe VI). Ces coûts reflètent ce qu'il en coûtait pour une hospitalisation à la période de l'étude au cours de laquelle celle-ci a eu lieu.

Les résultats du tableau A-XI démontrent que l'utilisation du NTBC se traduit par une diminution du coût des hospitalisations et que l'impact est plus marqué lorsque le traitement est introduit tôt dans le cours de la maladie. Ainsi, le coût global des hospitalisations par année-patient est de 5 390 \$ pour le groupe historique, 3 746 \$ pour le groupe traitement tardif et 525 \$ pour le groupe traité précocement. Ces différences sont statistiquement significatives, et ce, même si les coûts n'ont pas encore été actualisés. Bref, l'introduction du NTBC dans les jours suivant la naissance permet de réduire le nombre d'hospitalisations et donc de mener à des hospitalisations moins coûteuses.

La figure 7 illustre la répartition des coûts globaux reliés aux hospitalisations en pédiatrie générale au cours des années par sous-groupe.

Figure 7. Coûts cumulatifs des hospitalisations dans trois sous-groupes



Le tableau XVI présente les coûts actualisés des hospitalisations en pédiatrie générale, et ce, pour toute la période de l'étude.

Tableau XVI. Coûts actualisés des hospitalisations en pédiatrie générale (pour toute la période de l'étude)

	Groupe historique (n=27)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p**
Coût actualisé* global des hospitalisations				
Coût total	4 614 411 \$	2 726 032 \$	170 170 \$	
Moyenne	177 477 \$	100 964 \$	7 735 \$	
(écart-type)	(126 603)	(141 634)	(7 130)	
Médiane	140 212 \$	51 435 \$	4 486 \$	
Coût global des hospitalisations par année-patient	13 979 \$	6 347 \$	673 \$	<0,0001
Coût actualisé* des hospitalisations – soins intensifs				
Coût total	ND	366 106 \$	19 199 \$	
Moyenne		28 162 \$		
(écart-type)	ND	(33 495)	----	
Médiane	ND	14 973 \$	----	

*Actualisation à un taux annuel de 5% par rapport à l'année 2008

**Test de du bootstrap

Les coûts des hospitalisations pour cause de greffes hépatiques non actualisés et actualisés sont présentés aux tableaux A-XII (voir annexe VI) et XVII, respectivement. On note une différence statistiquement significative entre le groupe historique et le groupe traitement tardif.

Tableau XVII. Coûts actualisés des hospitalisations liées aux greffes (source : Med-Echo)

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	valeur p**
Coût <u>actualisés</u>* des hospitalisations – greffes hépatiques	(n= 19 hospitalisations)	(n= 8 hospitalisations)	
Coût total	1 509 273 \$	373 822 \$	
Moyenne (écart-type)	79 435 \$ (44 512)	46 728 \$ (26 537)	
Médiane	75 312 \$	38 028 \$	
Coût des hospitalisations pour greffes par année-patient	4 676 \$	3 567 \$	<0,0001

*Actualisation à un taux annuel de 5% par rapport à l'année 2008

**Test du bootstrap

Les coûts des hospitalisations par patient sont présentés au tableau XVIII (ci-bas). Ces mêmes coûts ont été calculés pour toute la période de l'étude et sont présentés au tableau A-XIII (voir annexe VI).

Tableau XVIII. Coûts des hospitalisations par patient à l'intérieur des trois sous-groupes (source : Med-Echo)

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)
Coût <u>global</u> des hospitalisations			
Coût total	1 748 015 \$	1 544 122 \$	132 685 \$
Moyenne (écart-type)	87 401 \$ (45 272)	57 190 \$ (78 445)	6 031 \$ (5 279)
Médiane	71 684 \$	26 196 \$	3 874 \$
Coût des hospitalisations – soins intensifs			
Coût total	248 487 \$	189 199 \$	12 922 \$
Moyenne (écart-type)	24 849 \$ (24 744)	14 554 \$ (16 664)	----
Médiane	18 081 \$	7 230 \$	----

Visites paramédicales (professionnelles)

Pour terminer cette section, le tableau XIX et la figure 8 illustrent les données reliées aux visites paramédicales qui ont eu lieu durant les hospitalisations et en clinique externe.

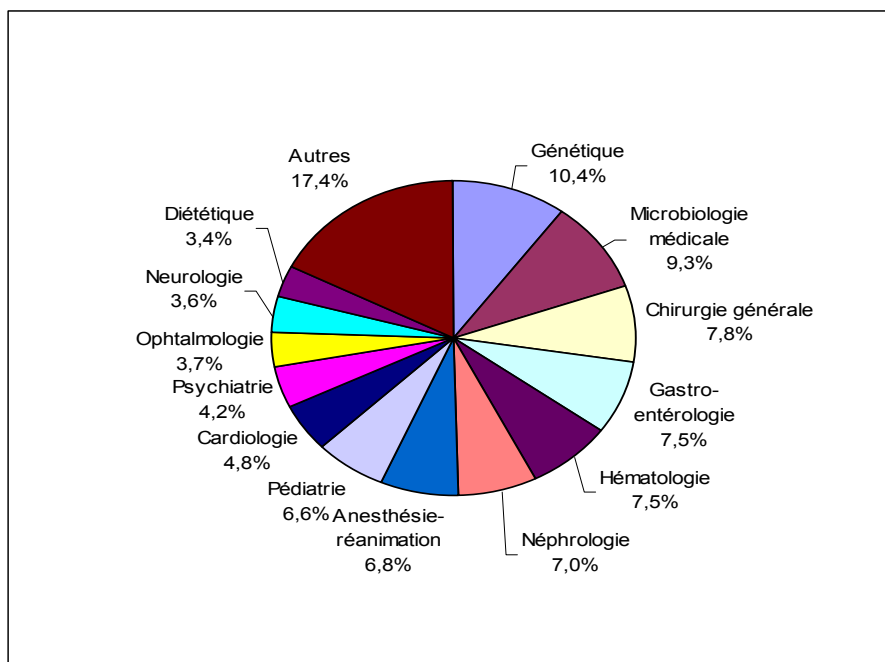
Tel qu'indiqué au tableau XIX, le nombre de visites paramédicales par année-patient est de 1,22 pour le groupe historique, 0,77 pour le groupe traitement tardif et 0,08 pour le groupe traitement précoce. Or, le nombre d'hospitalisations et les durées de séjour de chacun des sous-groupes permettent de prédire ces résultats.

Tableau XIX. Données descriptives des visites paramédicales

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p*
Nombre de visites paramédicales				
Nombre total	396	316	20	
Moyenne (écart-type)	19,8 (8,2)	10,9 (10,8)	0,5 (1,1)	
Médiane	20	7	0	
Visites par année-patient	1,22	0,77	0,08	<0,0001

*Test de Kruskal-Wallis

Tel qu'indiqué à la figure 8, les principales spécialités consultées au cours des hospitalisations étaient la génétique (10,4%), la microbiologie (9,3%), la chirurgie (7,8%), la gastro-entérologie et l'hématologie (7,5%).

Figure 8. Répartition des visites paramédicales par spécialité

Les coûts non actualisés et actualisés qui ont été associés aux visites paramédicales durant les hospitalisations sont présentés aux tableaux A-XIV (voir annexe VI) et XX (ci-bas), respectivement. Les différences entre les trois groupes de l'étude sont statistiquement significatives.

Tableau XX. Coûts actualisés des visites paramédicales

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p**
Coût actualisé* des visites paramédicales	(298 consult.)	(262 consult.)	(16 consult.)	
Coût total	30 400 \$	24 011 \$	1 030 \$	
Moyenne (écart-type) par	102,01 \$ (42,30)	91,64 \$ (43,80)	64,36 \$ (34,26)	
Médiane	117,10 \$	78,88 \$	50,95 \$	
Coût des visites par année-patient	93,74 \$	58,25 \$	4,07 \$	<0,0001

Légende :

Consult. = consultation

*Actualisation à un taux annuel de 3% par rapport à l'année 2008

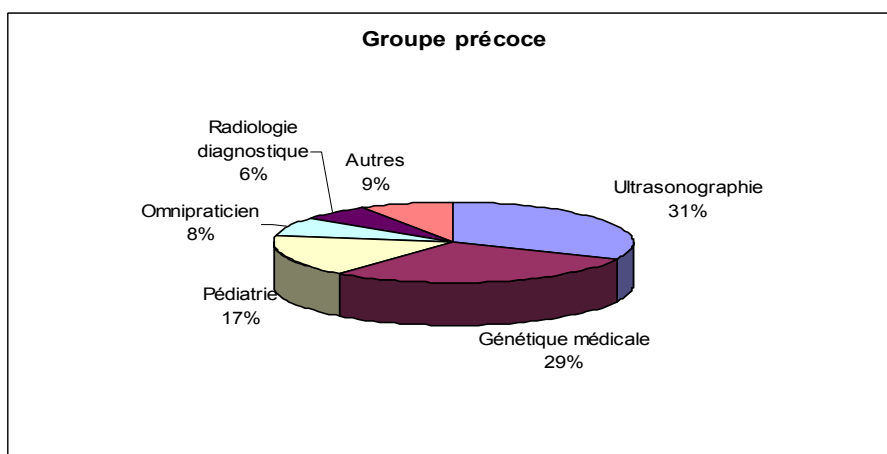
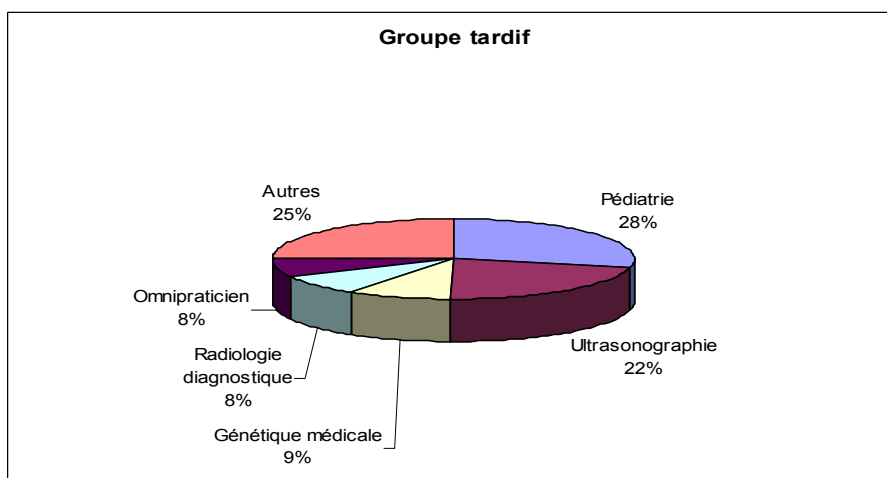
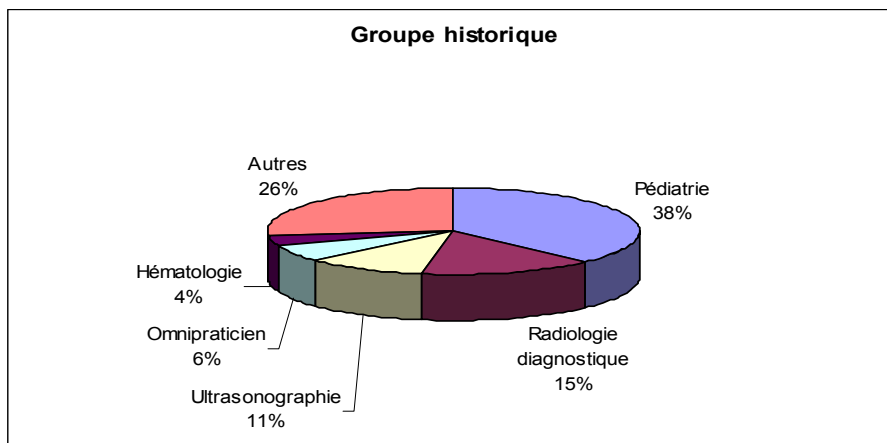
**Test du bootstrap

6.7 *Données sur l'utilisation des services médicaux et les coûts associés*

Nous avons d'abord analysé la répartition des consultations selon les catégories des spécialités médicales. Ceci nous a permis d'établir une liste des spécialités les plus fréquemment consultées par les patients tyrosinémiques et ainsi d'évaluer s'il existe des différences entre les sous-groupes en ce qui a trait à l'utilisation des services médicaux. Pour la présentation des résultats, nous avons retenu les spécialités qui représentaient au moins 2% de l'ensemble des consultations médicales dans au moins un des trois sous-groupes de l'étude. Le tableau A-XV montre la répartition des consultations pour l'ensemble de la cohorte (en ordre croissant de fréquences des spécialités consultées) alors que le tableau A-XVI montre cette répartition en fonction des sous-groupes. Ces deux tableaux sont présentés à l'annexe VI.

La figure 9 illustre la répartition des consultations selon les spécialités à l'intérieur des trois sous-groupes. Une des différences notables entre les sous-groupes est le nombre de consultations en génétique médicale. Puisque les patients appartenant au groupe historique (n=20) ont presque tous subi une transplantation hépatique, peu de consultations ont été effectuées en génétique. Cependant, tous les patients qui reçoivent le NTBC sont encadrés par un protocole de prise en charge qui prévoit une consultation en génétique chaque 3 mois. Le pourcentage de consultations pour cette spécialité est le plus élevé pour le groupe traitement précoce. De fait, comme certains patients traités tardivement ont subi une transplantation hépatique suite à l'échec du NTBC, les consultations en génétique représentent un pourcentage moins important de l'ensemble des consultations. Les examens d'ultrasonographie qui sont prévus à ce protocole à intervalles réguliers expliquent également que cette spécialité se retrouve parmi les plus fréquemment consultées pour le groupe traitement précoce. Le fait qu'il y ait moins de consultations en néphrologie pour les patients recevant le NTBC montre également l'impact de ce médicament sur la prévention des complications rénales.

Figure 9. Répartition des consultations selon les spécialités à l'intérieur des 3 sous-groupes



Le tableau XXI indique le nombre de visites paramédicales pour chacun des trois sous-groupes. Puisque les durées de suivi ne sont pas uniformes, il est important de présenter ces données en fonction d'un nombre de visites par année-patient si l'on veut effectuer des comparaisons entre les groupes.

Tableau XXI. Nombre de visites paramédicales (pour tous les lieux)*

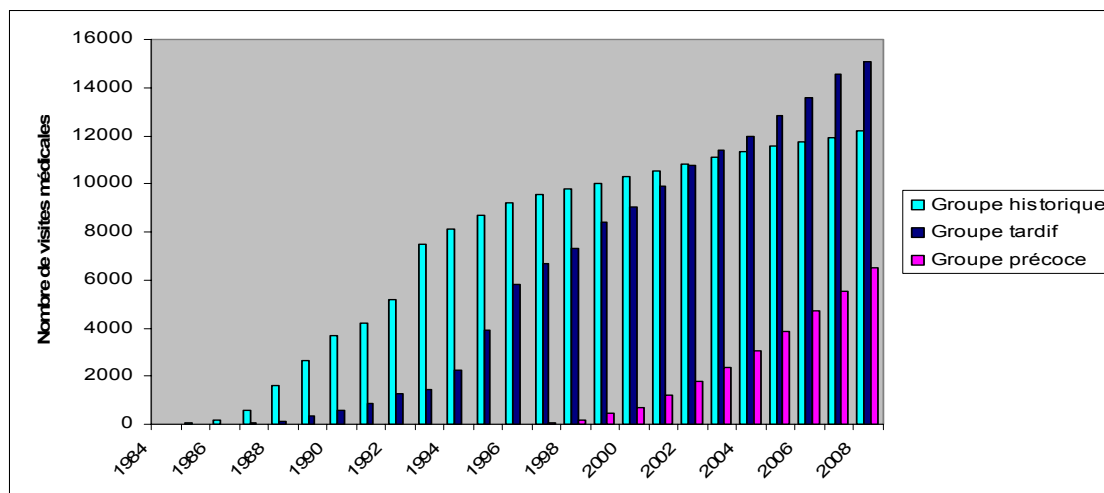
	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p**
Nombre de visites paramédicales				
Nombre total	12199	15106	6494	
Moyenne (écart-type)	610 (257)	521 (304)	158 (77)	
Médiane	630	406	161	
Visites par année-patient	37	35	26	<0,0001

* Ces lieux sont : les cabinets ou cliniques privées, les centres hospitaliers, les laboratoires, les centres locaux de services communautaires (CLSC) et les centres régionaux de santé et de services sociaux (CRSSS).

** Test de Kruskal-Wallis

La figure 10 présente la répartition du nombre de visites paramédicales pour chacun des sous-groupes de la cohorte au cours des années. Tel qu'il a été expliqué précédemment, ces résultats doivent être interprétés en tenant compte des variations du nombre de patients par sous-groupe au cours de cette même période.

Figure 10. Fréquences cumulatives des visites paramédicales dans trois sous-groupes



Les coûts des services médicaux ont d'abord été évalués de façon globale (pour l'ensemble des services) et ensuite de façon spécifique pour les services médicaux reliés aux greffes hépatiques. Il est à noter que la moyenne et la médiane ont été calculées par patient et non par service médical. De fait, il est plus informatif d'obtenir un coût par patient que par service médical étant donné la grande diversité de ces services (acte médical, consultation, etc.).

Les coûts des services médicaux facturés à la RAMQ non actualisés et actualisés sont présentés aux tableaux A-XVII (voir annexe VI) et XXII (ci-bas), respectivement. L'analyse des coûts reliés à l'ensemble des services médicaux montre la même tendance que celle des coûts d'hospitalisation. De fait, des différences statistiquement significatives ont été observées entre les sous-groupes. Le coût des services médicaux par année-patient est le plus élevé pour les patients du groupe historique et le moins élevé pour les patients du groupe traitement précoce. Ceci met en évidence une utilisation moindre de ressources médicales par ce dernier sous-groupe.

Tableau XXII. Coûts actualisés des services médicaux facturés à la RAMQ selon les trois sous-groupes

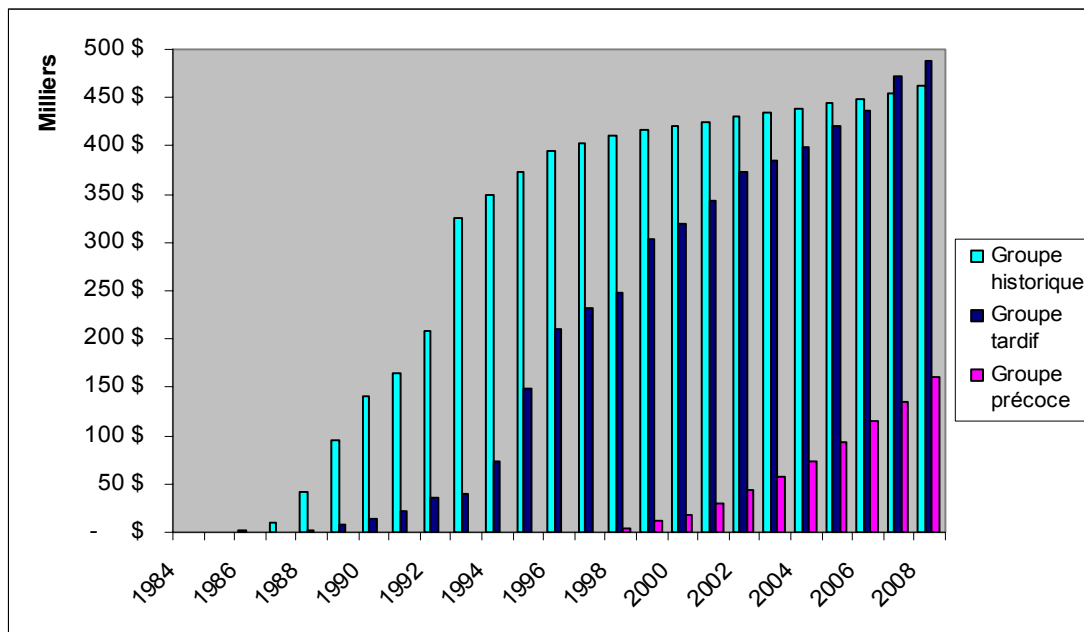
	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p**
Coût <u>actualisés</u>* des services médicaux				
Coût total	971 614 \$	784 999 \$	192 869 \$	
Moyenne par patient (écart-type)	48 581 \$ (20 665)	27 069 \$ (28 005)	4 704 \$ (2 320)	
Médiane	47 991 \$	18 470 \$	4 695 \$	
Coût des services médicaux. par année-patient	2 943 \$	1 828 \$	763 \$	<0,0001

* Actualisation à un taux annuel de 5% par rapport à l'année 2008

** Test du bootstrap

La figure 11 illustre la répartition des coûts de l'ensemble des services médicaux au cours des années par sous-groupe.

Figure 11. Coûts cumulatifs des visites paramédicales dans trois sous-groupes



Les coûts non actualisés et actualisés des services médicaux liés aux greffes sont présentés aux tableaux A-XVIII (voir annexe VI) et XXIII (ci-bas), respectivement.

Tableau XXIII. Coûts actualisés des services médicaux liés aux greffes hépatiques

	Groupe historique (n=18)	Groupe traitement tardif (n=8)	valeur p**
Coût <u>actualisés</u>* des services médicaux liés aux greffes	(n= 18 hospitalisations)	(n= 8 hospitalisations)	
Coût total	502 200 \$	178 216 \$	
Moyenne par patient (écart-type)	27 900 \$ (8 329)	22 277 \$ (8 899)	
Médiane	27 549 \$	22 119 \$	
Coût des services médicaux. par année-patient	1 533 \$	1 697 \$	<0,0001

*Actualisation à un taux annuel de 5% par rapport à l'année 2008

** Test du bootstrap

Les codes des actes médicaux facturés à la RAMQ ont également été analysés. Le tableau A-XIX (voir annexe VI) présente les 10 actes médicaux les plus fréquents pour

l'ensemble de la cohorte en ordre décroissant. Nous constatons que plusieurs de ces actes sont reliés au suivi de la condition des patients tyrosinémiques ainsi qu'à tous les examens et les tests médicaux de contrôle qui font partie intégrante du protocole de prise en charge qui encadre l'utilisation du NTBC. On peut penser notamment aux visites de contrôle, aux échographies abdominales, aux tests de la fonction rénale ainsi qu'aux dosages des acides aminés. Tous ces tests sont effectués à intervalles réguliers chez les patients atteints de tyrosinémie.

6.8 Données sur l'utilisation des services pharmaceutiques et les coûts associés

Les coûts des services pharmaceutiques par année-patient non actualisés et actualisés sont présentés aux tableaux A-XX (voir annexe VI) et XXIV (ci-bas), respectivement. Ces coûts sont nettement inférieurs pour les patients qui ont été traités précocement par le NTBC. Ceci s'explique principalement par le fait qu'aucune greffe hépatique n'a été requise pour ce sous-groupe de patients. Or, le traitement par des immunosuppresseurs représente des coûts importants et doit être suivi pour tout le reste de la vie du patient suite à une greffe. De plus, ces patients sont susceptibles de recevoir d'autres médicaments suite à des complications reliées à la greffe. On peut penser notamment à la susceptibilité accrue aux infections entraînant la prescription d'antibiotiques.

Tableau XXIV. Coûts actualisés des services pharmaceutiques facturés à la RAMQ selon les trois sous-groupes

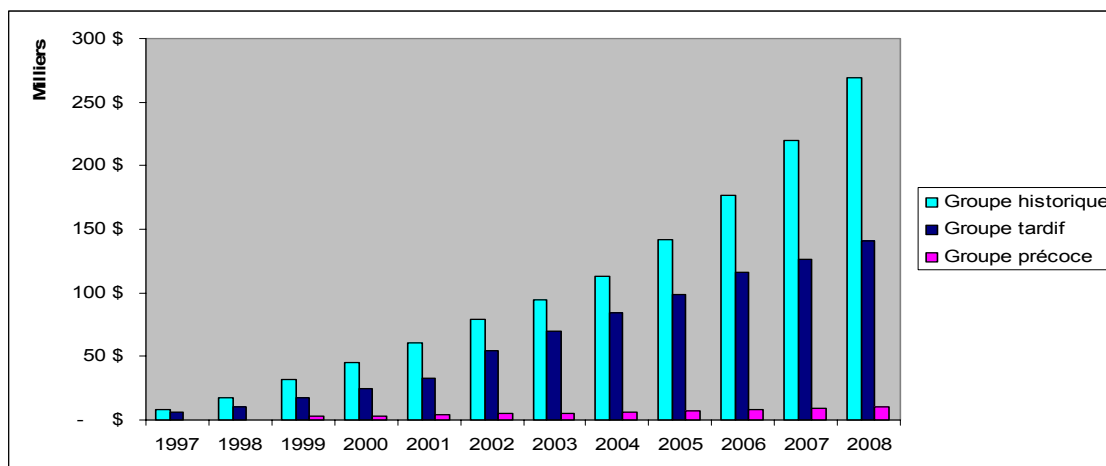
	Groupe historique (n=9)	Groupe traitement tardif (n=12)	Groupe traitement précoce (n=19)	valeur p**
Coût actualisé* total	300 937 \$	161 306 \$	11 996 \$	
Moyenne (écart-type)	33 437 \$ (17 181)	13 442 \$ (19 499)	631 \$ (1 244)	
Médiane	38 570 \$	3 900 \$	250 \$	
Coût des services médicaux par année-patient	3 670 \$	1 251 \$	144 \$	<0,0001

*Actualisation à un taux annuel de 3% par rapport à l'année 2008

** Test du bootstrap

La figure 12 présente ces coûts de façon cumulative afin d'illustrer la répartition entre les sous-groupes entre 1997 et 2008.

Figure 12. Coûts cumulatifs des services pharmaceutiques dans les trois sous-groupes



Puisque les immunosuppresseurs représentent une catégorie de médicaments coûteuse et que plusieurs patients de la cohorte (groupe historique et groupe traitement tardif) ont subi une transplantation hépatique, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de ces agents au sein de notre cohorte. Nous avons d'abord déterminé quels étaient les agents immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés par les patients tyrosinémiques et s'il existait des différences au niveau du profil de prescriptions entre les sous-groupes. Il est à noter qu'aucun patient appartenant au groupe traitement précoce n'a reçu de prescriptions pour les médicaments ciblés pour cette sous-analyse.

Les coûts non actualisés et actualisés des immunosuppresseurs sont présentés aux tableaux A-XXI (voir annexe VI) et XXV (ci-bas), respectivement.

Tableau XXV. Coûts actualisés des immunosuppresseurs par patient selon le groupe historique et le groupe traitement tardif

	Groupe historique (n=9)	Groupe traitement tardif (n=12)
Coût <u>actualisé</u>* des immunosuppresseurs		
Coût total	251 308 \$	102 840 \$
Moyenne (écart-type)	27 923 \$ (15 442)	8 570 \$ (16 786)
Médiane	28 299 \$	0 \$

* Actualisation à un taux annuel de 3% par rapport à l'année 2008

Afin de compléter cette section, nous avons effectué une sous-analyse portant sur le profil d'utilisation des immunosuppresseurs et ces résultats sont présentés au tableau XXVI (ci-bas). Il est à noter qu'un même patient peut utiliser plus d'un médicament appartenant à cette classe au cours de la période de suivi. Cette analyse montre que les molécules les plus utilisées par les patients du groupe historique sont la cyclosporine et le tacrolimus. Le tacrolimus représente la molécule la plus utilisée par les patients du groupe traitement tardif. Cependant, les fréquences d'utilisation semblent relativement moindres dans ce sous-groupe.

Tableau XXVI. Agents immunosuppresseurs administrés aux patients du groupe historique et du groupe traitement tardif

	Groupe historique (n=9)		Groupe traitement tardif (n=12)	
Immunosuppresseurs	N	%	N	%
cyclosporine	7	77,8%	1	8,3%
azathioprine	3	33,3%	1	8,3%
tacrolimus	6	66,7%	3	25,0%
mofétilmycophénolate	3	33,3%	1	8,3%
sirolimus	1	11,1%	0	0,0%

Légende :

N=nombre de patients

6.9 Sommaire des conséquences

Cette section présente les différentes conséquences reliées à l'utilisation des ressources de soins de santé (hospitalisations et services médicaux) de façon récapitulative. Le tableau XXVII présente l'ensemble des analyses qui ont été menées pour le groupe historique partiel (n=20 patients). Puisque seules les données d'hospitalisation ont fait l'objet d'une analyse reliée au groupe historique complet (n=27 patients), il n'était pas nécessaire d'en faire le sommaire.

Tableau XXVII. Conséquences reliées à l'utilisation des soins de santé*

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)
Hospitalisations (Med-Echo)			
Hospitalisation par année-patient	0,76	0,53	0,16
Nombre de jours d'hospitalisation par année-patient	7,2	3,9	0,4
Durée de séjour moyenne	10,2	6,5	2,9
Hospitalisation en s.i. par année-patient	0,05	0,04	0,004
Nombre de jours d'hospitalisation en s.i. par année-patient	0,5	0,5	0,03
Nombre de visites paramédicales par année-patient	1,22	0,77	0,08
Hospitalisations (période complète)			
Hospitalisation par année-patient	0,77	0,51	0,16
Nombre de jours d'hospitalisation par année-patient	7,3	3,7	0,4
Durée de séjour moyenne	10,2	6,5	2,9
Services médicaux (RAMQ)			
Nombre de visites paramédicales (pour tous les lieux) par année-patient	37	35	26

Légende :

s.i. = soins intensifs

*Pour toutes les catégories de soins de santé décrits, la différence entre les trois sous-groupes est statistiquement significative (valeur $p < 0,0001$ selon le test de Kruskal-Wallis).

6.10 Sommaire des coûts

Cette section présente les différents coûts qui ont été abordés précédemment de façon récapitulative. Une distinction a été établie selon que les coûts soient non actualisés (voir tableau A-XXII à l'annexe VI) ou actualisés (voir tableau XXVIII ci-bas). Encore une

fois, comme les analyses de coûts menées à partir du groupe historique complet (n=27 patients) ne se rapportaient qu'aux données d'hospitalisation, ces résultats n'ont pas été résumés dans ces tableaux.

Tableau XXVIII. Analyses effectuées à partir des coûts actualisés

	Groupe historique A (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p*
NTBC				
Coût du NTBC par année-patient	---	66 965 \$	51 493 \$	
Hospitalisations (source : Med-Echo)				
Coût global des hospitalisations par année-patient	12 308 \$	6 613 \$	673 \$	<0,0001
Coût des hospitalisations en s.i. par année-patient	1 733 \$	888 \$	76 \$	<0,0001
Coût des visites paramédicales par année-patient	93,74 \$	58,25 \$	4,07 \$	<0,0001
Hospitalisations (période complète)				
Coût global des hospitalisations par année-patient	12 404 \$	6 347 \$	673 \$	<0,0001
Services médicaux				
Coût des services médicaux par année-patient	2 943 \$	1 828 \$	763 \$	<0,0001
Services pharmaceutiques				
Coût des services pharmaceutiques par année-patient	3 670 \$	1 251 \$	144 \$	<0,0001

Légende :

s.i. = soins intensifs

* Test du bootstrap

7 DISCUSSION

La tyrosinémie de type I est une maladie génétique sévère. L'avènement de nouveaux traitements a permis d'améliorer considérablement l'évolution de cette maladie. De fait, avant le recours à la transplantation hépatique, la tyrosinémie pouvait entraîner le décès en bas âge des enfants atteints. Par la suite, l'utilisation du NTBC a conduit à une amélioration radicale du pronostic de cette maladie et de la qualité de vie des patients. Notre objectif de recherche était d'évaluer les coûts associés au traitement de la tyrosinémie. Ce projet est pertinent considérant le fait que le NTBC représente la thérapie de première ligne bien que ce médicament n'ait pas fait l'objet d'une évaluation économique malgré son coût très élevé.

La pharmacothérapie utilisée dans le cadre du traitement des maladies métaboliques rares est essentielle afin d'améliorer les taux de survie, de prévenir la survenue des complications à court et à long terme et d'améliorer la qualité de vie des patients. En raison du nombre limité de patients atteints, le coût des innovations thérapeutiques est souvent très élevé et ces agents ne se prêtent pas à un programme de développement standard axé sur des essais cliniques randomisés, notamment pour des raisons éthiques. Dans ce contexte, le recours à des études de cohorte revêt une grande importance. Il demeure crucial d'évaluer l'impact économique de traitements ayant un impact aussi marqué que le NTBC et d'analyser ces coûts en considérant tous les bénéfices cliniques que ces agents comportent tant pour le patient que pour sa famille. Au Québec, le NTBC est actuellement remboursé par le MSSS et ceci fait l'objet d'une entente exceptionnelle. Dans ce contexte, les données cumulées dans le cadre de l'utilisation du NTBC pourront être utiles pour la mise au point d'autres programmes ou même la définition de critères qui pourront être appliqués à d'autres médicaments similaires. Au Québec, le Comité sur les maladies métaboliques rares a été créé par le Conseil du médicament afin de définir un cadre pour l'évaluation économique des médicaments orphelins puisque ceux-ci ne répondent pas aux critères traditionnels tels que définis par les décideurs.

Notre étude est donc tout à fait justifiée puisqu'elle permettra de répondre à des questions reliées à ce contexte de prise de décision auxquelles font face des organismes tels que le Programme commun d'évaluation des médicaments et le Conseil du médicament.

Les issues cliniques qui ont été retenues comme indicateurs dans le cadre de cette évaluation démontrent clairement l'impact très marqué du traitement par le NTBC sur l'état de santé des patients tyrosinémiques. L'introduction tardive de ce médicament (après 4 semaines de vie) a permis de réduire significativement le taux de décès, le taux de greffe hépatique ainsi que la survenue de crises neurologiques. On constate également que la greffe hépatique a pu être retardée chez les patients traités tardivement qui ont eu besoin de cette intervention. Cependant, une élimination complète des décès, des greffes hépatiques et des crises neurologiques est observée pour le groupe traitement précoce (durant les 4 premières semaines de vie). Bien que ces patients soient moins âgés que ceux des deux autres sous-groupes, il est possible de conclure en l'amélioration de leur état de santé sur la base des données actuelles puisque ces complications surviennent généralement en bas âge lors d'un diagnostic de tyrosinémie de type I. Puisque la durée de suivi des patients traités par le NTBC est relativement courte (soit un maximum de 15 ans pour le sous-groupe traitement tardif et un maximum de 7 ans pour le sous-groupe traitement précoce), l'impact sur les issues cliniques devra être évalué à plus long terme.

L'amélioration de l'état de santé des patients se traduit par une réduction de l'utilisation des ressources de soins de santé. Ainsi, le traitement par le NTBC a permis de diminuer la fréquence des hospitalisations, la durée des séjours hospitaliers, les séjours en unité de soins intensifs, les visites paramédicales ainsi que l'utilisation des médicaments prescrits, dont les immunosuppresseurs. L'impact le plus marqué est observé lors de l'introduction du NTBC au cours des 4 semaines suivant la naissance.

La réduction de l'utilisation des ressources en soins de santé est associée à une diminution significative des coûts médicaux directs. De fait, on constate que les coûts reliés aux hospitalisations, aux greffes hépatiques, aux services médicaux ainsi qu'aux services pharmaceutiques sont significativement moindres pour les groupes traités par le NTBC. Les coûts reliés à l'utilisation des ressources de soins de santé sont pratiquement

négligeables pour le groupe traitement précoce. On constate notamment qu'il n'y a pratiquement plus de séjours aux soins intensifs pour les patients de ce sous-groupe.

Ces résultats permettent également de mettre en évidence que les principaux prédictors des coûts sont les greffes hépatiques ainsi que les hospitalisations en unité de soins intensifs. Le recours à une greffe hépatique comporte des risques de mortalité et de complications non négligeables. De plus, le suivi médical requis dans le cadre de cette procédure mobilise des ressources de soins de santé considérables tant pour le système hospitalier que pour le milieu ambulatoire par la suite. La thérapie immunosuppressive doit être prise à vie et est associée autant à des coûts directs (acquisition des médicaments, honoraires des pharmaciens, etc.) qu'à des coûts indirects (traitement des effets indésirables, diminution de la qualité de vie).

Forces et limites

La qualité des données cliniques qui ont été collectées par le groupe d'étude québécois ainsi que la pertinence de ces données au Québec représentent des forces majeures dans le cadre de cette analyse. Les autres études publiées à ce jour ne sont pas comparables et sont très sommaires au niveau clinique. L'évaluation des issues cliniques qui seront utilisées a été faite par une équipe d'experts qui a suivi de près l'évolution du traitement de cette maladie à travers les trois périodes ciblées. La population étudiée est si grande et si variée qu'elle devrait refléter au mieux la diversité des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et le pronostic de la maladie selon la sévérité de l'atteinte. De plus, le groupe historique est le comparateur le plus fidèle possible sur lequel on puisse se baser pour détecter des différences au niveau de la consommation des ressources de soins de santé entre les différents sous-groupes définis.

Parmi les autres points forts, soulignons que la cohorte est complète et qu'il n'y a eu aucun cas perdu (aucune perte au suivi), qu'un suivi étroit et systématique a été effectué pour tous les patients, que le nombre total de patients est considérable pour une maladie aussi rare et que la motivation des familles participantes était très grande.

La grande variabilité de la sévérité de la maladie et la faible prévalence constituent des limites incontournables. Il ne sera pas possible de contrôler pour les différences au niveau des caractéristiques cliniques et démographiques des patients entre les sous-groupes, notamment de la sévérité. En raison de la petite taille de l'échantillon, d'autres regroupements ou des analyses stratifiées ne peuvent pas être effectués. De plus, comme le recours à la transplantation hépatique et au NTBC a freiné l'évolution et les manifestations associées à la tyrosinémie, il n'est pas possible de connaître la sévérité de la maladie chez ces patients. Le fait qu'aucun ajustement n'ait été fait aurait pu contribuer à biaiser les résultats en faveur du sous-groupe traitement tardif. De fait, on peut penser que les patients qui ont survécu assez longtemps pour recevoir un traitement par le NTBC présentaient une forme moins sévère et plus chronique de la maladie que ceux du sous-groupe historique qui sont décédés rapidement.

Le recours à un sous-groupe historique présente certaines limites. De fait, il y a eu des changements reliés aux pratiques de soins de santé (ex. durée des hospitalisations, disponibilité des traitements, etc.) ainsi que des variations de coûts considérables au cours du temps. Cependant, ce sous-groupe représente le meilleur comparateur afin de détecter des différences avec les autres sous-groupes quant à l'utilisation des soins de santé. Bien que la durée des hospitalisations soit maintenant plus courte qu'historiquement (notamment en raison du virage ambulatoire), les experts consultés (médecins généticiens et intensivistes) sont d'avis que celle-ci est demeurée relativement stable pour les événements reliés à la tyrosinémie en raison de leur sévérité.

L'une des limites de l'étude est que les données provenant de la RAMQ et de Med-Echo n'ont pas pu être demandées pour sept des patients du groupe historique. Il est cependant à noter qu'une extraction à partir de ces banques de données administratives aurait permis d'obtenir de l'information uniquement pour les services médicaux. De fait, ces patients étaient décédés avant le début de la disponibilité des données provenant du fichier des séjours hospitaliers de Med-Echo ainsi que du fichier sur les services pharmaceutiques. De plus, ceci a probablement eu peu d'impact sur l'évaluation des coûts des ressources de soins de santé puisque la durée de survie était très courte.

Afin d'évaluer les coûts reliés aux hospitalisations, nous avons eu recours à des tarifs journaliers d'hospitalisation spécifiques à notre établissement. Cette approche est critiquable puisqu'il est reconnu que l'utilisation des *per diem* mène à une sous-estimation des coûts hospitaliers. Néanmoins, le recours au fichier des services médicaux de la banque de données de la RAMQ a permis d'obtenir une estimation plus juste des coûts hospitaliers. Cette banque de données fournit de l'information complémentaire sur cette catégorie de coûts, notamment sur les honoraires des médecins et les coûts des visites paramédicales et des actes médicaux (non inclus dans les *per diem*) qui sont reliés aux hospitalisations. Nous avons également pris en compte le coût des médicaments administrés lors des greffes hépatiques ainsi que des produits sanguins à partir de sources de données spécifiques au milieu hospitalier.

Cette étude comporte d'autres limites qui sont liées aux bases de données administratives. Les données concernant les médicaments prescrits en externe seront incomplètes puisqu'une partie de la population québécoise est couverte par un régime privé d'assurance médicaments (43% de la population québécoise est bénéficiaire de la RAMQ). De plus, comme ce programme a été mis sur pied en 1996, l'utilisation de ces services ne sera pas disponible au moyen de cette source d'information avant cette date. Cependant, nous avons eu recours à d'autres sources d'information plus complètes.

En ce qui a trait aux médicaments prescrits en externe, l'analyse est basée sur les prescriptions remplies afin d'évaluer l'exposition et il s'avère donc impossible de vérifier si les médicaments acquis ont réellement été consommés par les patients. Cependant, des données suggèrent que la corrélation entre le fait de faire remplir une prescription et l'utilisation réelle des médicaments est bonne.^[46] De fait, dans le cas de thérapies chroniques telle que la prise d'immunosuppresseurs suite à une greffe, l'observance est considérée comme bonne étant donné qu'il est peu probable qu'un patient ne prenne pas son médicament après avoir défrayé le co-paiement. De plus, il s'agit d'une prémisse à l'utilisation de toute banque de données basées sur les réclamations d'assurances. Ces banques de données administratives offrent plusieurs avantages, dont la capacité de refléter l'utilisation réelle des médicaments prescrits.

Finalement, il aurait été intéressant de mener cette analyse à partir d'une perspective sociétale afin d'évaluer de façon plus globale l'ensemble des retombées associées au traitement, notamment au niveau de la productivité et de l'absentéisme à l'école et au travail.

Analyses futures

Le devis de recherche que nous avons choisi pour la présente évaluation est l'analyse coûts-conséquences. Il s'agissait du choix le plus approprié puisque plusieurs issues de santé devaient être évaluées simultanément. De plus, il était plus intéressant du point de vue des décideurs que les résultats (les conséquences et les coûts) soient présentés séparément pour une plus grande transparence.

Les données collectées dans le cadre de cette étude pourraient être utilisées afin de construire une analyse coûts-utilité. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'échelle validée afin d'évaluer la qualité de vie des patients tyrosinémiques et ceci est le cas de la plupart des maladies rares. Cependant, des mesures d'utilité pourraient être recueillies lors de panels impliquant des experts dans le domaine de la génétique médicale. Les résultats d'une telle analyse présenteraient un intérêt certain puisqu'une amélioration très marquée de la qualité de vie a été observée par les cliniciens suite au traitement par le NTBC. Cependant, ces travaux mobiliseraient beaucoup de ressources et de temps et dépassent le cadre du mandat qui a été reçu par l'UETMIS. De plus, l'évaluation économique que nous avons effectuée a permis d'obtenir de l'information pertinente à relativement court terme (environ un an) et c'est pourquoi ils seront pertinents pour les décideurs tant au niveau de notre établissement de santé que pour le MSSS.

8 CONCLUSIONS EN RECOMMANDATIONS

Il ressort que malgré son coût élevé, l'utilisation du NTBC est associée à des bienfaits incontestables sur la santé des patients atteints ainsi qu'à une réduction significative de l'utilisation des ressources de soins de santé et des coûts médicaux directs qui en découlent.

Le groupe traitement précoce a été associé à la réduction la plus marquée des coûts de soins de santé en raison d'une prévention plus efficace des complications.

Les coûts du NTBC sont présentement assumés par le Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) et font l'objet d'une entente exceptionnelle. Malgré le fait que les coûts d'acquisition de ce médicament sont très élevés, il en demeure que les bienfaits découlant de son utilisation (mortalité nulle, diminution du recours aux greffes hépatiques et de la morbidité associée à ces greffes) sont clairement démontrés. De fait, ces résultats pourront servir de référence afin de justifier les coûts de traitement associés à d'autres maladies génétiques rares qui ne sont pas encore subventionnées.

Plan de transfert des connaissances

Nous proposons de répartir la diffusion des résultats auprès de deux auditoires principaux. D'abord auprès du MSSS qui est directement concerné en raison de l'impact financier associé au traitement par le NTBC et ensuite auprès de nos dirigeants afin de supporter la prise de décision, tant au niveau du département de pharmacie qu'à la Direction des Affaires Médicales et Universitaires du CHU Sainte-Justine. Les résultats de cette étude feront l'objet d'un rapport qui sera rédigé selon les normes de l'UETMIS du CHU Sainte-Justine. Ce rapport sera soumis au comité directeur de l'UETMIS et diffusé aux organismes pour qui l'information est pertinente.

Un second volet de diffusion implique la présentation des résultats à un auditoire intéressé par le domaine de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé ou par l'économie de la santé.

Ainsi, une diffusion auprès des membres de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS) et du réseau APOGÉE-Net/CanGène permettra de rejoindre cet auditoire. D'autres présentations pourront également être faites lors de congrès scientifiques et un manuscrit sera préparé à des fins de publication dans une revue scientifique.

RÉFÉRENCES

1. Paradis, K., *Tyrosinemia: the Quebec experience*. Clin Invest Med, 1996. **19**(5): p. 311-6.
2. Mitchell, G.A., M. Lambert, et R.M. Tanguay, *Hypertyrosinemia*, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McKraw Hill, Editor. 1995: New York. p. 1077-1106.
3. Laflamme, N., et coll., *Rapport d'évaluation du programme de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né*. 2005, Institut national de santé publique du Québec. p. 251.
4. Orphanet, serveur d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins. *Tyrosinémie héréditaire de type I*. <http://www.orpha.net/consor/cgibin/OC.Exp.php?lng=EN&Expert=882>. Page consultée le 7 mai 2009.
5. *Nitisinone- Drugdex Evaluation*, in *Micromedex Healthcare Series*. 1974-2009.
6. van Spronsen, F.J., et coll., *Hereditary tyrosinemia type I: A new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment*. Hepatology, 1994. **20**: p. 1187. Abstract.
7. Laberge, C., *Hereditary tyrosinemia in a French Canadian isolate*. Am J Hum Genet, 1969. **21**(1): p. 36-45.
8. Renaud, J. et P. Dagenais, *La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec*, AETMIS.
9. Holme, E. et S. Lindstedt, *Nontransplant treatment of tyrosinemia*. Clin Liver Dis, 2000. **4**(4): p. 805-14.
10. *Communication personnelle, Dr. Grant A. Mitchell, chef, services de génétique médicale, CHU Sainte-Justine*. 26 mai 2009.
11. Mohan, N., et coll., *Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type 1*. Eur J Pediatr, 1999. **158 Suppl 2**: p. S49-54.
12. Grompe, M., *The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1*. Semin Liver Dis, 2001. **21**(4): p. 563-71.
13. van Spronsen, F.J., et coll., *Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2 nitro-4-3 trifluoro- methylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione treatment*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. **40**(1): p. 90-3.
14. *Product Information: Orfadin(R), nitisinone*. Rare Disease Therapeutics In., Nashville, TN, 2004.
15. Lindstedt, S., et coll., *Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase*. Lancet, 1992. **340**(8823): p. 813-7.
16. National Horizon Scanning Centre and University of Birmingham, *Nitisinone for hereditary tyrosinaemia type 1 (HT-1)*. p. 5.
17. European Medicines Agency (EMA). *Orfadin (nitisinone)- Rapport européen public d'évaluation*. 2005. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Orfadin/3202905en6.pdf>. Page consultée le 26 mai 2009.
18. Masurel-Paulet, A., et coll., *NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients*. J Inherit Metab Dis, 2008. **31**(1): p. 81-7.
19. Forget, S., et coll., *The kidney in children with tyrosinemia: sonographic, CT and biochemical findings*. Pediatr Radiol, 1999. **29**(2): p. 104-8.
20. Paradis, K., et coll., *Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: the Quebec experience*. Am J Hum Genet, 1990. **47**(2): p. 338-42.

21. Santra, S., et coll., *Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone*. J Inherit Metab Dis, 2008. **31**(3): p. 399-402.
22. Mitchell, G.A., et coll., *Tyrosinemia*, in *Liver disease in children*, F.J. Suchy, R.J. Sokol, and W.F. Balistreri, Editors. 2007, Cambridge University Press. p. 1048.
23. Mitchell, G.A. et The Québec NTBC Study Group. *Le traitement de la tyrosinémie par le NTBC: origines et mise à jour*. In *Atelier Tyrobec*. CHU Sainte-Justine.
24. Moore, D.F., et coll., *Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: the limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease*. Pharmacoeconomics, 2007. **25**(3): p. 201-8.
25. Leeb, K., et coll., *Intensive care in Canada*. Healthcare Quaterly, 2006. **9**(1): p. 32-33.
26. Manns, B.J., et coll., *An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis*. N Engl J Med, 2002. **347**(13): p. 993-1000.
27. Gauvin, F., et coll., *The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit*. Pediatr Crit Care Med, 2001. **2**(4): p. 294-298.
28. International Classification of Diseases, *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Cause of Death* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1977. (9th ed. Publication no PHS 80-1260).
29. Canada: Supply and Services, *Canadian classification of diagnostic, therapeutic, and surgical procedures*. 2nd ed, Ottawa, Ontario, Canada: Statistics Canada Health Division; 1986.
30. Tamblyn, R., et coll., *The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec*. J Clin Epidemiol 1995. **48**: p. 999-1009.
31. Wilchesky, M., R.M. Tamblyn, et A. Huang, *Validation of diagnostic codes within medical services claims*. J Clin Epidemiol 2004. **57**: p. 131-141.
32. Tamblyn, R., et coll., *Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment*. J Clin Epidemiol 2000. **53**: p. 183-94.
33. Simoncelli, M., et coll., *Évaluation pilote de la validité des données relative au coût des médicaments par épisode de soins* Pharmactuel, 2009. **42**(1): p. 13-21.
34. Institut de la statistique du Québec. *Taux d'inflation dans les provinces et dans certaines ville, 2004-2009, et janvier et février 2010*. http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/econm/finnc/conjn_econm/TSC/pdf/chap11.pdf. Page consultée le 30 mars 2010.
35. Ministère de la santé et des services sociaux, *Rapport financier annuel - Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*.
36. Ministère de la santé et des services sociaux - Direction de la planification budgétaire et des opérations comptables, *Méthodologie - Établissement d'un tarif journalier d'hospitalisation*. Document de travail. Octobre 2008.
37. CHU Sainte-Justine - Services financiers et administratifs, *Tarifification interprovinciale et des tiers responsables*, 19 mai 2009.
38. CHU Sainte-Justine, *Protocole du programme de transplantation hépatique*. 2001.
39. Statistiques Canada. *L'indice des prix à la consommation - janvier 2010*. <http://www.statcan.gc.ca/pub/62-001-x/62-001-x2010001-fra.pdf>. Page consultée le 5 avril 2010.
40. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. *Rapport annuel 2003. Tendances des prix des médicaments et des dépenses*. <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/francais/view.asp?x=302&mid=291>. Page consultée le 5 avril 2010.
41. Régie de l'assurance maladie du Québec, *Manuel des Médecins Spécialistes RAMQ*. Québec: 2002.

42. Régie de l'assurance maladie du Québec, *Manuel des Médecins Omnipraticiens RAMQ*. Québec: 1999.
43. Association des hôpitaux du Québec, *Comparaison inter hospitalière 97-98: Validation des centres d'activités. Système opérationnel et financier informatisé*. 1998.
44. *Communication personnelle*, Marysa Tucci, chef, soins intensifs, CHU Sainte-Justine. 14 décembre 2009.
45. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada*, 3e édition, 2006.
46. Choo, P.W., et coll., *Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy*. Med Care 1999. **37**(9): p. 846-857.

ANNEXES

ANNEXE I Déroutement du projet et chronologie

Ce projet a été réalisé dans le cadre d'un mandat de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU Sainte-Justine. L'ensemble de la démarche ainsi que les résultats obtenus feront l'objet d'un rapport d'évaluation qui sera rédigé selon les normes de l'Unité.

La présente évaluation a débuté en mai 2009 et a été effectuée au cours d'une période d'environ un an. Plusieurs experts (autres que la directrice et le co-directeur de recherche) ont collaboré au projet régulièrement, et ce, tout au long du processus. Ces personnes ont été consultées à toutes les étapes, que ce soit au niveau de l'élaboration de la méthodologie de recherche ou de la compréhension des enjeux cliniques impliqués (évolution de la maladie, définition des issues cliniques ciblées, etc.). L'équipe de collaborateurs incluait la coordinatrice de l'UETMIS (Madame Johanne Samson), un médecin généticien qui est le chef du service de génétique médicale du CHU Sainte-Justine (Dr. Grant Mitchell), un médecin intensiviste qui est le directeur médical de l'UETMIS (Dr. Jacques Lacroix) et le chef du département de pharmacie (Monsieur Jean-François Bussières). D'autres experts provenant de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS) ont également été consultés au sujet de problématiques spécifiques. Ces personnes sont la directrice scientifique (Dr. Alicia Framarin) et une économiste de la santé (Madame Carole St-Hilaire).

Le protocole a été soumis au comité d'éthique du CHU Sainte-Justine le 4 juin 2009 et l'approbation finale a été reçue le 19 août 2009 (la lettre d'approbation du comité d'éthique est présentée à **l'annexe II**). Une demande d'extraction de données provenant des banques de la RAMQ et de Med-Echo a ensuite été effectuée. Elle été approuvée par la Commission de l'accès à l'information (CAI) le 10 septembre 2009 (la lettre d'approbation de la CAI est présentée à **l'annexe III**). Suite à l'obtention de l'approbation de la CAI, le devis transmis par la RAMQ a été accepté après y avoir apporté des modifications le 6 novembre 2009. Ce document est présenté à **l'annexe IV**. Les données ont été reçues en décembre 2009 et les analyses statistiques ont débuté en janvier 2010.

De façon parallèle, nous avons fait une demande d'extraction de données Med-Echo aux archives du CHU Sainte-Justine en juillet 2009 et nous avons obtenu ces données en août 2009. Des démarches ont été entreprises auprès du département de pharmacie de l'établissement afin d'obtenir les données portant sur les prescriptions de NTBC qui ont été dispensées pour l'ensemble de la cohorte ainsi que sur l'historique des coûts de ce médicament. Une extraction de données réalisée à partir du système de pharmacie nous a permis d'accéder à l'information sur toutes les prescriptions dispensées entre décembre 1999 et le 1er janvier 2009. Cette banque de données a été complétée à partir des registres papier pour les prescriptions qui ont été dispensées entre 1997 et décembre 1999 (l'informatisation des systèmes de pharmacie a été effectuée en décembre 1999).

Les issues cliniques qui ont été ciblées afin de conduire notre analyse économique ont été collectées par le *Groupe d'étude québécois sur le NTBC*. Nous avons travaillé étroitement avec le service de génétique médicale du CHU Sainte-Justine afin d'obtenir ces données cliniques. Plusieurs rencontres ont eu lieu entre l'équipe de l'UETMIS et le chef du service de génétique médicale afin de présenter le projet d'évaluation économique et de discuter de la pertinence des données à inclure ainsi que de leur analyse.

Au cours de l'automne 2009, nous avons contacté des responsables du département des finances du CHU Sainte-Justine afin d'obtenir des données de coûts spécifiques à notre établissement. Les circulaires, les états financiers et les communiqués provenant du MSSS qui nous ont été transmis nous ont permis de connaître les tarifs journaliers d'hospitalisation ainsi que le coût de certaines procédures coûteuses (ex. transplantation hépatique) pour chacune des années de l'étude. Les rapports financiers (AS-471) du centre hospitalier ont également été consultés pour les années ciblées.

En décembre 2009, des démarches ont été entreprises auprès de la banque de sang du CHU Sainte-Justine afin d'obtenir l'information concernant les produits sanguins qui ont été administrés lors des greffes hépatiques effectuées chez les patients tyrosinémiques de notre cohorte. Une revue des dossiers hospitaliers de ces patients a également été réalisée entre décembre 2009 et février 2010 dans le but de compléter cette recherche. L'organisme Héma-Québec a été contacté afin d'obtenir l'historique des prix des produits

sanguins ciblés. Au cours de cette même période, des analyses supplémentaires ont été effectuées à partir des banques de données du département de pharmacie afin d'évaluer les coûts des médicaments qui ont été administrés lors des hospitalisations pour les greffes hépatiques.

Les grandes étapes décrivant la chronologie du projet peuvent être résumées ainsi :

Juin 2009 – Janvier 2010: Obtention des données sur l'utilisation des services médicaux et des médicaments à partir des banques de données administratives (RAMQ, Med-Echo). Obtention des données cliniques pertinentes et des coûts pour chacun des items. **Janvier 2010 – Avril 2010 :** Analyses des données, présentations des résultats et préparation des manuscrits; **Mai 2010-Septembre 2010 :** Présentation des résultats, finalisation des analyses et des manuscrits.

ANNEXE II Lettre d'approbation du comité d'éthique

ANNEXE III Lettre d'approbation de la Commission d'accès à l'information

ANNEXE IV Devis transmis par la RAMQ

ANNEXE V Analyse des données de pharmacie sur le NTBC

Création de la banque de données MS Access

Cette banque de données comporte les trois tables suivantes :

Table 1- Patient

- Numéro séquentiel du patient
- Numéro du groupe (2 pour le groupe tardif de patients traités par le NTBC après 4 semaines de vie et 3 pour le groupe précoce de patients traités par le NTBC avant 4 semaines de vie)
- Date de naissance
- Date de la première prescription de NTBC

Table 2-Ordonnances

- Numéro séquentiel du patient
- Teneur de la capsule
- Dose (nombre de mg pour une dose)
- Posologie recodée (1=die, 2=bid, 3=tid)
- Durée totale servie (en jours)
- Dose totale quotidienne (en mg)
- Quantité totale servie (en mg)
- Année fiscale
- Date de début de la prescription

Table 3-Prix

- Teneur de la capsule
- Année fiscale
- Prix par capsule (selon l'année fiscale et la teneur)

La définition de relations entre ces trois tables et la création de requêtes ont permis d'obtenir les résultats suivants :

- Coût par groupe
- Coût par groupe par année fiscale
- Coût par patient
- Coût par patient par année fiscale
- Coût par patient pour chacune des trois teneurs de capsules
- Quantités servies par patient, année et teneur

Ces éléments ont été choisis afin d'atteindre l'objectif visé qui était le calcul d'un coût par patient par année fiscale. Comme il n'existe que trois teneurs (2 mg, 5 mg et 10 mg) et que les doses de NTBC sont très variables avec une administration à raison d'une à trois prises par jour (die à tid), une même prescription nécessite parfois de combiner différentes teneurs de capsules et il faut en tenir compte afin de calculer un coût par patient. À titre d'exemple, la prescription d'une dose de 22 mg die devait être décomposée en deux lignes, soit 1 capsule de 2 mg et 2 capsules de 10 mg. Ceci explique la nécessité de faire divers regroupements entre les teneurs et les prix pour les différentes années fiscales afin d'obtenir un coût par patient ou par groupe.

ANNEXE VI Autres tableaux

Tableau A-I. Prix des produits sanguins et de leurs dérivés

Années	Culots globulaires	Concentrés de plaquettes	Plasma	Immunoglobuline anti-CMV ou Cytogam ^{MD} (fiole de 2,5 g)
1999-2000				607,38 \$
2000-2001				650,27 \$
2001-2002				735,38 \$
2002-2003	379,00 \$	103,00 \$	168,00 \$	804,11 \$
2003-2004	394,32 \$	98,40 \$	171,44 \$	880,21 \$
2004-2005	392,18 \$	87,59 \$	157,59 \$	829,45 \$
2005-2006	388,51 \$	73,67 \$	187,80 \$	908,53 \$
2006-2007	371,12 \$	87,25 \$	187,49 \$	898,23 \$
2007-2008	322,17 \$	136,98 \$	230,60 \$	997,35 \$
2008-2009	326,38 \$	148,77 \$	220,74 \$	932,38 \$

Tableau A-II. Tarifs pour une journée en soins standards par année financière (*per diem*)

Année financière	Tarif pour une journée en soins standards (\$)
2009-2010	2 065
2008-2009	1 925
2007-2008	1 795
2006-2007	1 739
2005-2006	1 668
2004-2005	1 245
2003-2004	1 245
2002-2003	1 065
2001-2002	852
2000-2001	852
1999-2000	852
1998-1999	852
1997-1998	852
1996-1997	852
1995-1996	834
1994-1995	817
1993-1994	800
1992-1993	769
1991-1992	769
1990-1991	629
1989-1990	621
1988-1989	583
1987-1988	528
1986-1987	514
1985-1986	508
1984-1985	467

Tableau A-III. Tarifs pour une journée en unité de soins intensifs par année financière

Année financière	Tarif pour une journée en unité de soins intensifs (\$)
2009-2010	3 580
2008-2009	3 337
2007-2008	3 112
2006-2007	3 015
2005-2006	2 892
2004-2005	2 158
2003-2004	2 158
2002-2003	1 846
2001-2002	1 477
2000-2001	1 477
1999-2000	1 477
1998-1999	1 477
1997-1998	1 477
1996-1997	1 477
1995-1996	1 446
1994-1995	1 416
1993-1994	1 387
1992-1993	1 333
1991-1992	1 333
1990-1991	1 090
1989-1990	1 077
1988-1989	1 011
1987-1988	915
1986-1987	891
1985-1986	881
1984-1985	810

Tableau A-IV. Coûts des visites paramédicales (professionnelles) par année fiscale

Spécialité	2005-2008	2000-2004	1999-1995	1995-1991	1990-1986
Cardiologie	43,66 \$	45,09 \$	41,11 \$	37,00 \$	29,59 \$
Dermatologie	31,65 \$	27,83 \$	23,85 \$	22,66 \$	18,35 \$
Endocrinologie	31,88 \$	34,53 \$	29,59 \$	28,11 \$	22,77 \$
Gastro-entérologie	105,68 \$	98,32 \$	84,26 \$	80,05 \$	64,84 \$
Hématologie	120,43 \$	100,95 \$	98,76 \$	93,82 \$	90,80 \$
Néphrologie	89,54 \$	101,73 \$	87,18 \$	82,82 \$	67,09 \$
Neurologie	37,29 \$	41,94 \$	35,94 \$	34,14 \$	27,66 \$
Pneumologie	45,94 \$	44,31 \$	37,97 \$	36,08 \$	29,22 \$
Rhumatologie	35,54 \$	36,24 \$	31,05 \$	29,50 \$	23,90 \$
Diététique	40,83 \$	39,85 \$	34,15 \$	32,44 \$	26,28 \$
Physiothérapie	82,39 \$	76,32 \$	61,44 \$	58,37 \$	44,60 \$
Chirurgie générale	61,71 \$	51,21 \$	54,86 \$	50,63 \$	41,01 \$
Ophthalmologie	46,31 \$	40,72 \$	34,90 \$	33,15 \$	26,85 \$
Orthopédie	32,36 \$	32,06 \$	27,47 \$	26,10 \$	21,14 \$
Oto-rhino-laryngologie	34,30 \$	30,34 \$	26,00 \$	24,70 \$	20,01 \$
Urologie	64,32 \$	90,59 \$	77,64 \$	73,76 \$	59,74 \$
Ergothérapie	133,43 \$	123,32 \$	78,50 \$	67,29 \$	54,83 \$
Génétique	109,24 \$	113,57 \$	97,33 \$	92,46 \$	74,90 \$
Immunologie	35,54 \$	36,24 \$	31,05 \$	29,50 \$	23,90 \$
Pédiatrie	54,70 \$	48,85 \$	41,11 \$	37,48 \$	29,80 \$
Psychiatrie	327,11 \$	168,26 \$	102,98 \$	87,41 \$	41,49 \$
Orthophonie	39,30 \$	36,25 \$	97,26 \$	98,89 \$	89,99 \$
Service social	103,22 \$	118,79 \$	101,80 \$	96,71 \$	78,34 \$
Psychologie	110,20 \$	123,52 \$	123,63 \$	129,42 \$	94,53 \$

Tableau A-V. Tarif global d'une transplantation hépatique établi par le MSSS

Année financière	Coût de la procédure (\$)
2008-2009	100 613
2007-2008	97 399
2006-2007	94 379
2005-2006	90 836
2004-2005	82 400
2003-2004	82 400
2002-2003	82 400
2001-2002	82 400
2000-2001	82 400
1999-2000	82 400
1998-1999	82 400
1997-1998	82 400
1996-1997	82 400
1995-1996	125 980
1994-1995	125 730
1993-1994	123 630
1992-1993	105 730
1991-1992	99 935
1990-1991	96 000
1989-1990	87 400
1988-1989	87 400

Tableau A-VI. Coûts annuels totaux du NTBC pour les deux groupes traités

Année fiscale	Coûts totaux	Coûts pour le groupe traitement tardif	Coûts pour le groupe traitement précoce
1997	720 593 \$	714 146 \$	6 447 \$
1998	1 070 648 \$	955 365 \$	115 283 \$
1999	934 749 \$	783 435 \$	151 314 \$
2000	1 866 232 \$	1 408 604 \$	457 628 \$
2001	1 675 448 \$	1 025 268 \$	650 180 \$
2002	1 998 849 \$	1 198 524 \$	800 326 \$
2003	3 136 434 \$	1 841 018 \$	1 295 417 \$
2004	2 945 114 \$	1 648 114 \$	1 297 000 \$
2005	2 602 184 \$	1 418 029 \$	1 184 154 \$
2006	4 513 719 \$	2 228 237 \$	2 285 482 \$
2007	4 177 401 \$	2 053 265 \$	2 124 136 \$
2008*	2 815 620 \$	1 320 745 \$	1 494 875 \$

*Il est à noter que les coûts sont moins élevés en 2008 puisque les données sont incomplètes pour cette année fiscale. L'étude prend fin au 1er janvier 2009 alors que l'année fiscale 2008 se termine le 31 mars 2009.

Tableau A-VII. Coûts annuels moyens et médians du NTBC par patient entre 1997 et 2007

Année fiscale	Nombre de patients	Coût moyen par patient (écart-type)	Coût médian par patient
1997	23	31 330 \$ (17 173)	25 726 \$
1998	29	36 919 \$ (19 112)	32 800 \$
1999	30	31 158 \$ (13 794)	26 575 \$
2000	40	46 656 \$ (26 254)	43 916 \$
2001	43	38 964 \$ (16 747)	32 945 \$
2002	43	49 971 \$ (19 530)	46 246 \$
2003	45	69 096 \$ (30 241)	58 546 \$
2004	48	62 865 \$ (28 722)	54 819 \$
2005	56	48 189 \$ (26 230)	42 223 \$
2006	57	79 629 \$ (29 941)	78 279 \$
2007	60	69 623 \$ (30 606)	66 913 \$

Tableau A-VIII. Coûts non actualisés du NTBC par année-patient

	Groupe traitement tardif	Groupe traitement précoce
Coût total non actualisé	16 478 820 \$	11 809 701 \$
Durée totale du suivi (années)	283,5	252,6
Coût par année-patient	58 126 \$	46 753 \$

Tableau A-IX. Coûts des produits sanguins et de leurs dérivés administrés pour des greffes hépatiques

	Culots globulaires	Plasma	Plaquettes	Immuno-globulines anti-CMV (n=8 patients)	Total
Moyenne (écart-type)	2 504 \$ (3 409 \$)	1 197 \$ (1 866 \$)	793 \$ (2 031 \$)	3 369 \$ (938 \$)	5 660 \$ (6 101 \$)
Médiane	1 564 \$	533 \$	210 \$	3 721 \$	4 602 \$
Minimum	0 \$	0 \$	0 \$	898 \$	88 \$
Maximum	17 089 \$	8 010 \$	10 428 \$	3 880 \$	30 376 \$

Tableau A-X. Données descriptives des hospitalisations en pédiatrie générale (pour toute la période de l'étude)

	Groupe historique (n=27)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p*
Nombre d'hospitalisations				
Nombre total	286	217	40	
Moyenne (écart-type)	10,6 (6,2)	7,5 (6,3)	1,0 (1,2)	
Médiane	11	6	1	
Hospitalisation par année-patient	0,87	0,51	0,16	<0,0001
Nombre de jours d'hospitalisation				
Nombre total	3010	1608	105	
Moyenne (écart-type)	111 (82)	55 (82)	3 (4)	
Médiane	86	24	1	
Nombre de jours d'hospitalisation par année-patient	9,1	3,7	0,4	<0,0001
Durée de séjour par hospitalisation				
Moyenne (écart-type)	11,0 (7,8)	6,5 (4,6)	2,9 (4,3)	
Médiane	8,6	4,8	1,6	

* Test de Kruskal-Wallis

Tableau A-XI. Coûts des hospitalisations en pédiatrie générale (source : Med-Echo)

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p*
Coût global des hospitalisations	(n=248 hospit.)	(n=217 hospit.)	(n=40 hospit.)	
Coût total	1 748 015 \$	1 544 122 \$	132 685 \$	
Moyenne (écart-type)	7 048 \$ (14 423)	7 116 \$ (16 178)	3 317\$ (3 358)	
Médiane	3 076 \$	3 145 \$	1 795 \$	
Coût global des hospitalisations par année-patient	5 390 \$	3 746 \$	525 \$	<0,0001
Coût des hospitalisations – soins intensifs	(n=16 hospit.)	(n=17 hospit.)	(n=1 hospit.)	
Coût total	248 487 \$	189 199 \$	12 922 \$	
Moyenne (écart-type)	15 530 \$ (15 539)	11 129 \$ (14 421)	----	
Médiane	11 312 \$	7 230 \$	----	
Coût des hospitalisations en s.i. par année-patient	766 \$	459 \$	51 \$	<0,0001

Légende :

hospit. = hospitalisation et s.i. = soins intensifs

* Test du bootstrap

Tableau A-XII. Coûts des hospitalisations liées aux greffes (source : Med-Echo)

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	valeur p*
Coût des hospitalisations – greffes hépatiques	(n= 19 hospit.)	(n= 8 hospit.)	
Coût total	742 268 \$	223 865 \$	
Moyenne (écart-type)	38 119 \$ (21 488)	27 983 \$ (14 042)	
Médiane	29 808 \$	27 318 \$	
Coût des hospitalisations pour greffes par année-patient	2 244 \$	2 136 \$	<0,0001

*Test du bootstrap

Tableau A-XIII. Coûts des hospitalisations par patient à l'intérieur des trois sous-groupes (pour toute la période de l'étude)

	Groupe historique (n=27)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)
Coût global des hospitalisations			
Coût total	2 111 034 \$	1 577 706 \$	134 566 \$
Moyenne (écart-type)	78 186 \$ (52 587)	58 434 \$ (79 445)	6 117 \$ (5 409)
Médiane	69 494 \$	26 196 \$	3 874 \$
Coût des hospitalisations – soins intensifs*			
Coût total	ND	222 783 \$	14 803 \$
Moyenne (écart-type)	ND	17 137 \$ (19 715)	----
Médiane	ND	8 573 \$	----

Légende :

*ND= non disponible. Étant donné que l'information sur les séjours aux soins intensifs des sept patients additionnels du groupe historique n'est pas disponible, il n'a pas été possible d'effectuer cette sous-analyse pour ce groupe.

Tableau A-XIV. Coûts des visites paramédicales

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p**
Coût des visites paramédicales*	(298 consult.)	(262 consult.)	(16 consult.)	
Coût total	18 674 \$	16 468 \$	911 \$	
Moyenne (écart-type) par	62,66 \$ (29,09)	62,85 \$ (33,34)	56,92 \$ (31,16)	
Médiane	64,84 \$	52,96 \$	45,40 \$	
Coût des visites par année-patient	57,58 \$	39,95 \$	3,60 \$	<0,0001

Légende :

Consult. = consultation

* Plusieurs spécialités consultées n'ont pas de coûts associés (ex.: anesthésie-réanimation, microbiologie médicale, oncologie, etc.).

**Test du bootstrap

Tableau A-XV. Répartition globale des consultations selon les spécialités

Spécialités*	Nombre	%
Pédiatrie	9986	29,6
Ultrasonographie	6632	19,6
Radiologie diagnostique	3470	10,3
Génétique médicale	3280	9,7
Omnipraticien	2426	7,2
Médecine nucléaire	963	2,9
Hématologie	801	2,4
Néphrologie	765	2,3
Anesthésiologie	687	2,0
Microbiologie médicale et infectiologie	615	1,8
Chirurgie générale	503	1,5

*Les spécialités sont définies selon les définitions proposées par la RAMQ

Tableau A-XVI. Répartition des consultations selon les spécialités à l'intérieur des trois sous-groupes

Spécialités	Groupe historique		Groupe traitement tardif		Groupe traitement précoce	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Pédiatrie	4591	37,6	4318	28,6	1077	16,6
Ultrasonographie	1293	10,6	3285	21,8	2054	31,6
Radiologie diagnostique	1836	15,1	1233	8,2	401	6,2
Génétique médicale	4	0,0	1381	9,1	1895	29,2
Omnipraticien	755	6,2	1158	7,7	513	7,9
Médecine nucléaire	420	3,4	437	2,9	106	1,6
Hématologie	493	4,0	304	2,0	4	0,1
Néphrologie	360	3,0	397	2,6	8	0,1
Anesthésiologie	442	3,6	227	1,5	18	0,3
Microbiologie médicale et infectiologie	402	3,3	209	1,4	4	0,1
Chirurgie générale	271	2,2	229	1,5	3	0,1

Tableau A-XVII. Coûts des services médicaux facturés à la RAMQ selon les trois sous-groupes

	Groupe historique (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p*
Coût des services médicaux				
Coût total	461 374 \$	487 179 \$	160 129 \$	
Moyenne par patient (écart-type)	23 068 \$ (9 548)	16 799 \$ (15 031)	3 906 \$ (1 712)	
Médiane	22 777 \$	11 870 \$	3 868 \$	
Coût des services médicaux. par année-patient	1 398 \$	1 134 \$	634 \$	<0,0001

* Test du bootstrap

Tableau A-XVIII. Coûts des services médicaux reliés aux greffes hépatiques

	Groupe historique (n=18)*	Groupe traitement tardif (n=8)	valeur p**
Coût des services médicaux reliés aux greffes hépatiques			
Coût total	(n= 18 hospit.) 225 438 \$	(n= 8 hospit.) 112 853 \$	
Moyenne par patient (écart-type)	12 524 \$ (3 581)	14 107 \$ (4 912)	
Médiane	12 816 \$	13 833 \$	
Coût des services médicaux. par année-patient	688 \$	1 075 \$	<0.0001

*Les données sur les services médicaux d'un des patients greffés du groupe historique sont manquantes dans la banque de données de la RAMQ.

** Test du bootstrap

Tableau A-XIX. Actes médicaux les plus fréquents pour l'ensemble de la cohorte

Code de l'acte	Description de l'acte	Nombre	%
9152	Visite de contrôle - CH de soins de courte durée	5413	16,02
8326	Échographie abdominale complète	3789	11,21
9162	Visite principale en externe - CH de soins de courte durée	2552	7,55
9634	Génétique biochimique - dosage des acides aminés	2068	6,12
8321	Échographie pelvienne complète	1832	5,42
9161	Tournée des malades le week-end - CH de soins de courte durée	1498	4,43
9170	Consultation externe - CH de soins de courte durée	1385	4,10
8367	Examen doppler rénal et/ou d'un greffon hépatique pour fins de diagnostic	1365	4,04
9127	Visite principale en cabinet privé	815	2,41
9160	Consultation durant une hospitalisation - CH de soins de courte durée	730	2,16
8639	Médecine nucléaire- taux de filtration glomérulaire	668	1,98

Légende :

CH= centre hospitalier

Tableau A-XX. Coûts des services pharmaceutiques facturés à la RAMQ selon les trois sous-groupes

	Groupe historique (n=9)	Groupe traitement tardif (n=12)	Groupe traitement précoce (n=19)	valeur p*
Durée de suivi assurée par la RAMQ (en année)	63,1	85,9	77,2	
Coût total	268 666 \$	140 413 \$	10 306 \$	
Moyenne (écart-type)	29 852 \$ (15 493)	11 701 \$ (17 460)	542 \$ (1 031)	
Médiane	33 343 \$	3 268 \$	250 \$	
Coût des services médicaux par année-patient	3 276 \$	1 089 \$	124 \$	<0,0001

* Test du bootstrap

Tableau A-XXI. Coûts des immunosuppresseurs par patient selon le groupe historique et le groupe traitement tardif

	Groupe historique (n=9)	Groupe traitement tardif (n=12)
Coût des immunosuppresseurs		
Coût total	223 436 \$	92 497 \$
Moyenne (écart-type)	24 826 \$ (13 621)	7 708 \$ (15 248)
Médiane	24 871 \$	0 \$

Tableau A-XXII. Analyses effectuées à partir des coûts non actualisés

	Groupe historique A (n=20)	Groupe traitement tardif (n=29)	Groupe traitement précoce (n=41)	valeur p*
NTBC				
Coût du NTBC par année-patient	---	58 126 \$	46 753 \$	
Hospitalisations (source : Med-Echo)				
Coût global des hospitalisations par année-patient	5 390 \$	3 746 \$	525 \$	<0,0001
Coût des hospitalisations en s.i. par année-patient	766 \$	459 \$	51 \$	<0,0001
Coût des visites paramédicales par année-patient	57,58 \$	39,95 \$	3,60 \$	<0,0001
Hospitalisations (période complète)				
Coût global des hospitalisations par année-patient	5 466 \$	3 673 \$	533 \$	<0,0001
Services médicaux				
Coût des services médicaux par année-patient	1 398 \$	1 134 \$	634 \$	<0,0001
Services pharmaceutiques	(n=9)	(n=12)	(n=19)	
Coût des services pharmaceutiques par année-patient	3 276 \$	1 089 \$	124 \$	<0,0001

Légende :

s.i. = soins intensifs

* Test du bootstrap